

Paulo Ricardo Criado
Roberta Fachini Jardim Criado

REAÇÕES ADVERSAS ÀS DROGAS

O espectro dermatológico na prática clínica

REAÇÕES ADVERSAS ÀS DROGAS

O espectro dermatológico na prática clínica



Paulo Ricardo Criado
Roberta Fachini Jardim Criado

REAÇÕES ADVERSAS ÀS DROGAS

O espectro dermatológico na prática clínica



Copyright © Editora Manole Ltda., 2014, por meio de contrato com os autores

“A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.”

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku
Produção editorial: Eliane Usui
Projeto gráfico e diagramação: Luargraf
Capa: Rubens Lima
Ilustrações: Mary Yamazaki Yorado

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Criado, Paulo Ricardo
Reações adversas às drogas : o espectro
dermatológico na prática clínica / Paulo Ricardo
Criado, Roberta Fachini Jardim Criado. -- 1. ed. --
Barueri, SP : Manole, 2014.

Bibliografia.
ISBN 978-85-204-3887-9

1. Dermatologia 2. Medicamentos - Efeitos
fisiológicos 3. Pele - Doenças 4. Pele - Doenças -
Diagnóstico 5. Pele - Doenças - Tratamento
I. Criado, Roberta Fachini Jardim. II. Título.

13-12723

CDD-616.5
NLM-WR 015

Índices para catálogo sistemático:
1. Dermatologia : Efeito de drogas : Ciências
médicas 616.5

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida,
por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

1ª edição – 2014

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Sobre os autores



Paulo Ricardo Criado

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Mestre em Medicina pelo Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE). Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Professor do Curso de Pós-graduação senso estrito em Ciências do Departamento de Dermatologia da FMUSP. Ex-Professor Adjunto da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).



Roberta Fachini Jardim Criado

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Pneumologista Infantil e Alergologista pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI). Mestre em Medicina pelo Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE). Médica da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC e responsável pelo setor de Alergia Dermatológica na Disciplina de Dermatologia.

Sobre os colaboradores

Denis Ricardo Miyashiro

Médico residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

João Paulo Junqueira Magalhães Afonso

Médico especialista em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Maurício Fernando de Almeida Barros

Médico Assistente do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Sócio-diretor da Pró-Fígado e do Centro de Hepatologia de São Paulo.

Meire Brasil Parada

Dermatologista da Unidade de Cosmiatria, Cirurgia Oncológica (UNICCO) do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Neusa Yuriko Sakai Valente

Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo setor de Dermatopatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Dermatologista do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Nilceo Schwery Michalany

Professor afiliado do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) no Setor de Dermatopatologia.

Priscila Ramos Lota

Médica residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Sílvia Arroyo Rston

Dermatologista colaboradora da Faculdade de Medicina do ABC.

Silvia Regina Pereira Soares

Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia do Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE). Hepatologista da Pró-Fígado.

Sumário

Prefácio dos autores.xii

Prefácio do Dr. Carlos D’Apparecida Machado Filhoxiv

Prefácio do Dr. Cyro Festa Netoxvi

Prefácio do Dr. Walter Belda Juniorxvii

Prefácio do Dr. David Feder.xix

Apresentação do Dr. José Antonio Sanches Jr.xxi

Seção 1. Aspectos gerais das reações adversas às drogas

1 Introdução 3

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

2 Epidemiologia 9

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

3 Fisiopatogenia 23

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

4 Manifestações mucocutâneas clássicas 40

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

Seção 2. Manifestações mucocutâneas de menor gravidade

1 Prurido 49

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

2 Exantemas 55

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

3 Eritrodermias 60

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

4 Síndrome do homem vermelho 65

Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

5	Urticária	68
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
6	Eritema multiforme ou eritema polimorfo	71
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
7	Erupções eczematosas	76
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
8	Fotodermatoses induzidas por drogas	87
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
9	Erupções liquenoides	94
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
10	Erupção fixa medicamentosa	99
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
11	Púrpura	106
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
12	Vasculite cutânea	110
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
13	Onicopatias induzidas pelas drogas.	114
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
14	Erupções acneiformes	125
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
15	Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga (SDRIFE) ou síndrome do babuíno	132
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	

Seção 3. Manifestações mucocutâneas de maior gravidade

1	Manifestações de maior gravidade e critérios de gravidade	141
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
2	O espectro clínico eritema polimorfo (eritema multiforme), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	145
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
3	Síndrome de hipersensibilidade a droga ou síndrome DRESS (reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos)	203
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
4	Pustulose exantemática generalizada aguda	239
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	

- 5 Vasculites ANCA positivas induzidas por medicações e drogas ilícitas . . . 254
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado
- 6 Doença do soro e reações doença do soro-símile (RDSS). 271
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado
- 7 Angioedema e anafilaxia induzidos por drogas 273
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

Seção 4. Exacerbação ou desencadeamento de doenças mucocutâneas

- 1 Exacerbação ou desencadeamento de doenças mucocutâneas 299
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

Seção 5. Interações medicamentosas e reações adversas em grupos especiais

- 1 Interações medicamentosas relevantes ao dermatologista 353
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado
- 2 Reações tegumentares aos agentes quimioterápicos. 369
Paulo Ricardo Criado
- 3 Reações adversas aos agentes biológicos 425
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado
- 4 Reações adversas em pacientes HIV-positivos e na AIDS 444
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado
- 5 Reações cutâneas adversas a drogas na gravidez 463
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

Seção 6. Grupos farmacológicos especiais

- 1 Medicamentos utilizados em psiquiatria 485
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado
- 2 Reações cutâneas a antibióticos 494
Sílvia Arroyo Rstom
- 3 Efeitos adversos dos preenchedores 517
*Meire Brasil Parada, Nilceo Schwery Michalany e
João Paulo Junqueira Magalhães Afonso*
- 4 Medicações cardiológicas. 545
Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado

5	Antidiabéticos	581
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
6	Aditivos alimentares, excipientes e adjuvantes em produtos farmacêuticos. .	586
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
7	Medicamentos para osteoporose.	611
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	

Seção 7. Alterações sistêmicas das reações adversas a drogas

1	Acometimento sistêmico das reações adversas às drogas: o que e como investigar?	617
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
2	Nefropatia	618
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
3	Alterações hematológicas	628
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
4	Alterações pulmonares.	636
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
5	Reações adversas a drogas no fígado	647
	<i>Silvia Regina Pereira Soares e Maurício Fernando de Almeida Barros</i>	

Seção 8. Investigação de reações adversas a drogas

1	Critérios de relação causal entre erupção e medicamento	661
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
2	Padrões histopatológicos nas reações adversas a drogas (farmacodermias) . .	665
	<i>Neusa Yuriko Sakai Valente</i>	
3	Diagnóstico <i>in vivo</i> das reações às drogas	702
	<i>Roberta Fachini Jardim Criado</i>	
4	Diagnóstico <i>in vitro</i> das reações às drogas	715
	<i>Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado</i>	

Seção 9. Sinopse das reações tegumentares adversas e drogas relacionadas

1	Sinopse das reações tegumentares adversas e drogas relacionadas	725
	<i>Priscila Ramos Lota e Denis Ricardo Miyashiro</i>	

Índice remissivo	790
----------------------------	-----

Prefácio dos autores

As reações adversas a drogas (medicamentos) são um preço a ser pago no atual estágio do conhecimento médico humano. São inerentes à prática médica, no entanto os profissionais da saúde devem estar habilitados a reconhecê-las e manejá-las da forma mais adequada possível a fim de diminuir os agravos à saúde dos pacientes por elas acometidos. Calcula-se que o risco de uma reação adversa a droga seja de 1 a 3% na população geral e de 6 a 30% nos doentes hospitalizados, com incidência de 0,3% de êxitos letais. Essas frequências demonstram a extrema relevância do tema.

Particularmente o tegumento é com frequência acometido pelas reações adversas a drogas, com quadros clínicos muito variados e replicados por várias drogas distintas, com manifestações de menor gravidade como o prurido *sine materia*, que traz impacto negativo na qualidade de vida do doente, ou manifestações de gravidade como a necrólise epidérmica tóxica e as hepatites, pneumopatias e nefropatias medicamentosas, que por vezes culminam em óbito.

Assim, há grande prejuízo à vida das pessoas afetadas por reações adversas, hoje ainda mais possíveis diante do uso de múltiplas medicações pela comunidade em geral, aliado ao surgimento de novo armamentário terapêutico que inclui desde vacinas profiláticas até classes medicamentosas emergentes como os agentes antirretrovirais, agentes biológicos e a terapia-alvo oncológica, que dia após dia somam novas manifestações clínicas de efeitos indesejáveis do tratamento médico.

Os custos ao sistema de saúde também são gigantescos. Na última década estimou-se que 177,4 bilhões de dólares tenham sido gastos anualmente nos EUA como resultado de despesas com reações adversas a drogas no sistema de saúde.

Este livro foi idealizado sem o intuito de esgotar o tema, o que seria muita pretensão dos autores perante este vasto horizonte que se deslumbra a cada dia envolvendo as reações adversas a drogas. No entanto, procurou-se compartilhar com os leitores muitas das experiências clínicas que obtivemos atuando em nossa clínica privada e em diferentes hospitais de ensino, nos quais ambos os autores atuaram ao longo dos seus vinte anos de carreira na dermatologia e alergologia.

Contamos com a colaboração de experientes professores e jovens dermatologistas que, imbuídos do espírito construtivo de conhecimento desta obra, se esforçaram para apresentar o melhor do conhecimento do tema, com a finalidade de se reconhecer uma reação adversa o mais brevemente possível, retirar a droga suspeita da forma mais precoce factível e encontrar um agente substituto quando necessário, sem que haja risco de nova reação adversa por similaridade de grupo farmacológico. Essa tríade de objetivos norteou a redação deste livro para auxiliar o profissional da saúde e favorecer o sujeito final do nosso trabalho, que é o paciente ao qual assistimos. Gostaríamos de agradecer a todos os colaboradores e especialmente aos pacientes, que em seu desconforto e sofrimento nos auxiliaram a melhor compreender o universo das reações adversas à droga.

Desejamos a todos uma profícua leitura.

Dr. Paulo Ricardo Criado
Dra. Roberta Fachini Jardim Criado

Dedicatória

À nossa filha Giulia, nossa melhor obra nesta vida. Nossas desculpas pelo tempo roubado do seu convívio durante a redação desta obra. Que você, Giulia, possa, quando adulta, enxergar neste livro um dos motivos para se orgulhar pelo trabalho dos seus pais.

Com amor, Roberta e Paulo

Prefácio do

Dr. Carlos D'Apparecida Machado Filho

Entre 1901 e 2013 a população brasileira saltou de 17,4 milhões para mais de 200 milhões de pessoas. Ao mesmo tempo, o Produto Interno Bruto (PIB) do país multiplicou-se por cem, e o PIB *per capita*, por 12. Enquanto isso, a expectativa de vida de um homem brasileiro subia dos 33,4 anos em 1910 para os 72,7 anos em 2013, segundo o IBGE.

O aumento significativo da expectativa de vida de nossa população gera um contingente cada vez maior de idosos, que segundo o IBGE em 2013 correspondem a cerca de 7,4% da população, devendo aumentar progressivamente nos próximos anos até se estabilizarem em 26,7% da população ou cerca de 60 milhões de pessoas.

Por outro lado, segundo a Divisão Nacional de Medicamentos (DI-MED), órgão responsável pelo registro de medicamentos e controle de mercado, existiriam cerca de 40.000 marcas comerciais de medicamentos registrados, correspondendo a cerca de 15.000 especialidades farmacêuticas.

Os genéricos começaram a surgir nos Estados Unidos na década de 1960, após um esforço do governo daquele país em encontrar formas para reduzir os custos dos tratamentos. Em 1984, o mercado foi regulamentado em um modelo que serviu de base para outros países do mundo, incluindo o Brasil. Com a quebra de patentes, o mercado brasileiro de genéricos tem crescido ano a ano e isso significa que a sociedade tem acesso a um medicamento com a mesma qualidade e segurança do medicamento que surgiu primeiro e com custo muito menor.

Por todos esses fatores, as associações medicamentosas tornaram-se muito frequentes e os mais diversos padrões clínicos de reações estão aparecendo e continuamente sendo descritos, sendo alguns de extrema gravidade, constituindo a quarta causa de mortalidade nos EUA.

Entender a farmacocinética e a metabolização integrada de vários medicamentos se tornou fundamental na prescrição médica, daí a necessidade absoluta de publicações deste porte que analisam as reações medicamentosas segundo padrões de comportamento clínico, padrões anatomopatológicos e análise dos principais grupos farmacológicos.

Esta publicação sobre reações adversas às drogas será de grande utilidade na consulta e na prescrição médica.

Carlos D'Apparecida Machado Filho
Professor Titular da Disciplina de Dermatologia da
Faculdade de Medicina do ABC

Prefácio do Dr. Cyro Festa Neto

Sinto-me honrado ao ser convidado a prefaciar o livro *Reações adversas às drogas: o espectro dermatológico da prática clínica*.

Nos dias de hoje, manifestações cutâneas das reações às drogas são consideradas as grandes simuladoras de dermatoses, como foi no passado a sífilis.

O avanço nas descobertas na fisiopatologia na área, o número imenso de novas drogas lançadas no mercado, o crescente arsenal terapêutico no combate ao câncer, a ascensão dos medicamentos biológicos, as interações medicamentosas cada vez mais comuns, são alguns dos fatores que trazem a esta publicação importância única.

Os autores desenvolveram 49 capítulos sobre o tema de maneira prática, abordando a fisiopatologia, a clínica, enfatizando não somente o acometimento cutâneo como também o sistêmico, agentes causais com ênfase a grupos especiais como quimioterápicos e biológicos, métodos diagnósticos atuais, conduta e o estudo em alguns grupos especiais como os pacientes com sorologia para HIV-positivo, com AIDS e grávidas.

Esta abrangência torna este livro útil não só aos estudantes como também aos dermatologistas, ao generalista e a outras especialidades afins e sem dúvida contribui de maneira ampla pelo seu valor didático e científico.

Congratulo-me com os autores Dr. Paulo Ricardo Criado e Dra. Roberta Fachini Jardim Criado pela excelência do trabalho desenvolvido.

Cyro Festa Neto
*Professor Titular do Departamento de Dermatologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

Prefácio do Dr. Walter Belda Junior

Este livro sobre reações adversas a drogas, dos autores Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado, vem enriquecer ainda mais a literatura dermatológica brasileira. De maneira didática e clara, os autores abordam temas desde a fisiopatologia das reações às drogas, seus diversos mecanismos envolvidos, suas manifestações clínicas, as principais drogas envolvidas em suas manifestações, assim como os quadros decorrentes de novos princípios ativos introduzidos na época atual, como preenchedores e biológicos, além de abordarem quadros de exacerbação ou deflagração de doenças cutâneas, o acometimento sistêmico decorrente destas reações, inserindo ainda métodos que possam auxiliar no seu diagnóstico e tratamento.

Os editores são médicos de alta expressão profissional e universitária, professores de grande experiência e conhecimento do assunto que produziram excelente estruturação da obra, assim como primorosa seleção de temas, alinhando de maneira didática novos conhecimentos trazidos à baila sobre o assunto, fazendo deste livro um repertório de conhecimentos médicos de alto nível.

Dentro desse conjunto de fatores que evidenciam a grande importância médica dos quadros de reações às drogas, com suas implicações cutâneas e sistêmicas, é extremamente gratificante apresentar uma obra de qualidade como a que nos oferecem o Prof. Paulo Ricardo Criado e a Profa. Roberta Fachini Jardim Criado, como resultado de sua longa e reconhecida experiência. Organizaram uma obra completa e atualizada que será de extrema utilidade não somente para os dermatologistas como também para outros especialistas, médicos em geral e ainda para residentes e estudantes de medicina.

A coordenação de uma obra deste porte implica conhecimento e experiência vivida sobre o tema, qualidades estas que o Prof. Paulo Ricardo

Criado e a Profa. Roberta Fachini Jardim Criado possuem. Ao longo de suas vidas profissionais dedicaram-se ao estudo destes quadros e têm longa vivência prática em relação a estas enfermidades.

Por todas essas razões, sentimo-nos honrados em apresentar esta obra para a qual somente podemos esperar grande sucesso.

Walter Belda Junior

*Professor Associado do Departamento de Dermatologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

Prefácio do Dr. David Feder

A Farmacologia e a Terapêutica são ciências em constante evolução. A busca por novas drogas é uma necessidade, pois os conhecimentos sobre a patofisiologia, a biologia molecular e a genética permitem entender melhor as doenças, os mediadores envolvidos e os novos alvos para tratamento. Além de uma droga eficaz, buscamos sempre as que apresentem menores reações adversas, que são inerentes à terapêutica e constituem-se em problema grave de saúde pública com aumento dos custos da saúde com hospitalizações e risco de óbito. Além disso, reações adversas pioram a qualidade de vida, dificultam a aderência e podem prejudicar a relação médico-paciente. Todo profissional precisa estar atualizado sobre os efeitos terapêuticos dos medicamentos e sobre os efeitos adversos, procurando preveni-los ou minimizá-los, quando possível. O lançamento do livro *Reações adversas às drogas: o espectro dermatológico na prática clínica* vem atender às necessidades de clínicos, dermatologistas pediatras e demais profissionais da saúde. O livro é escrito com a visão da prática clínica, abordando desde as reações leves até as severas, das drogas mais comuns até as reações às drogas da atualidade, como os quimioterápicos e os agentes biológicos. O livro descreve também reações sistêmicas às drogas e tem um importante capítulo dedicado aos efeitos adversos das drogas na gravidez. Os capítulos sobre as alterações histopatológicas e os testes para diagnóstico permitem, mesmo a um profissional generalista, o conhecimento necessário para uma orientação segura no dia a dia da especialidade.

Maior alegria e orgulho ainda é ter dois ex-alunos como autores desta obra. Paulo Ricardo Criado e Roberta Fachini Jardim Criado são profissionais com sólida formação clínica e dedicação ao ensino e pesquisa. Ambos

têm uma vasta experiência no estudo das reações adversas às drogas e importante contribuição na formação de inúmeros especialistas.

O livro vem para ocupar uma posição de destaque entre as obras de referência nacional para o estudo das reações adversas às drogas.

David Feder

*Professor Titular da Disciplina de Farmacologia da
Faculdade de Medicina do ABC*

Apresentação

Sobre o livro

São inúmeros os tratados de Dermatologia clínica ou cirúrgica publicados no Brasil, tanto em língua portuguesa como em língua estrangeira. Entretanto, livros especializados em temas específicos são menos comuns. Este livro sobre reações adversas às drogas, que ora publica-se em sua primeira edição, vem preencher uma lacuna que há muito se notava nas estantes brasileiras das ciências da saúde. É um verdadeiro compêndio que sintetiza o saber consolidado e o que há de mais novo em relação a tema tão importante. Além da abordagem pormenorizada dos aspectos clínicos das lesões cutâneas e sistêmicas, o livro nos brinda com excelentes capítulos sobre epidemiologia, fisiopatologia, interações medicamentosas, padrões histopatológicos, métodos diagnósticos e terapêutica das farmacodermias. Faz uma abordagem detalhada dos diversos padrões de reações cutâneas de menor ou maior gravidade, assim como descreve grupos farmacológicos e suas erupções relacionadas. Os capítulos estão estruturados de forma bastante didática e são embasados em extensa revisão da literatura nacional e internacional. O texto é rigoroso e detalhado. A profusão de tabelas e figuras com esquemas, gráficos e quadros clínicos enriquece a obra.

Sobre os autores

Paulo Ricardo Criado, dermatologista, e Roberta Fachini Jardim Criado, pediatra e alergologista, são estudiosos do tema há muito tempo. Ambos têm vasta experiência na elucidação diagnóstica, no tratamento e no seguimento de doentes com erupções por drogas. Conhecem em profundidade a ampla

gama e o espectro dos portadores dessas afecções. Têm experiência ambulatorial, assim como no atendimento hospitalar daqueles doentes internados com necessidades de cuidados intensivos e medidas terapêuticas mais complexas.

Sobre a importância do tema

As reações cutâneas por drogas são comuns, constituem cerca de um quarto dos efeitos secundários dos fármacos e perfazem de 1 a 5% dos atendimentos dermatológicos. Crescem em incidência na medida em que novos fármacos são desenvolvidos, experimentados e comercializados e que a humanidade se torna mais longaeva. Apesar de muitas reações cutâneas adversas às drogas resolverem-se, sem sequelas, com a retirada do agente desencadeante, não são raros os casos que cursam com significativa morbidade e mortalidade. Um livro-texto deste porte, sobre reações adversas às drogas, em língua portuguesa, vem incontestavelmente agregar muito valor ao tema, à dermatologia, à medicina, às ciências farmacêuticas e tantas outras áreas afins.

José Antonio Sanches Junior

*Professor Titular do Departamento de Dermatologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

SEÇÃO 1

Aspectos gerais das reações adversas às drogas

Introdução

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

A segurança do paciente é um dos pilares fundamentais dos sistemas de saúde ao redor do globo¹. Um dos principais temas relacionados ao quesito de segurança do paciente na assistência à saúde e qualidade do atendimento médico são os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos (drogas)¹. Assim, os benefícios do uso de uma droga podem ser intencionalmente acompanhados pelos efeitos colaterais indesejáveis, incluindo as reações adversas às drogas (RAD)¹. No entanto, é difícil evitar a ocorrência de eventos adversos com o uso de medicamentos e isso pode deteriorar a saúde do paciente e causar custos adicionais ao sistema de saúde¹. Dessa forma, o reconhecimento dessas reações e seu manejo adequado podem minimizar os danos ao paciente e o custo envolvido no seu atendimento ao sistema de saúde.

Uma droga pode ser definida como qualquer substância química ou combinação de substâncias químicas que sejam ingeridas, injetadas, inaladas, inseridas, instiladas ou topicamente aplicadas na pele ou mucosas (Tabela 1).

A Associação Americana de Farmacêuticos Hospitalares (American Society of Hospital Pharmacists – ASHP)² define uma reação adversa à droga significativa como qualquer resposta indesejada, inesperada ou intencional a uma droga, a qual:

- ◆ requer descontinuação da droga (de uso terapêutico ou diagnóstico);
- ◆ requer mudança no tratamento por outra droga;
- ◆ requer modificação da dose (exceto pequenos ajustes);

Tabela 1 Reações adversas às drogas

Drogas: qualquer substância química ou associação:

- Inalada
- Ingerida
- Injetada
- Instilada
- Topicamente aplicada

Conceito: consequência não terapêutica e não intencional do uso de uma droga (OMS)

- ◆ necessita de admissão hospitalar para seu manejo;
- ◆ prolonga a permanência em um sistema de saúde;
- ◆ necessita de tratamento de suporte;
- ◆ complica significativamente o diagnóstico;
- ◆ afeta negativamente o prognóstico; ou
- ◆ resulta em dano temporário ou permanente, sequela ou óbito.

Considerando-se essa definição, uma *reação alérgica* (uma hipersensibilidade imune, ocorrendo como resultado de uma sensibilidade incomum a uma droga) e uma *reação idiossincrásica* (uma suscetibilidade anormal a uma droga que é particular de um indivíduo) também são consideradas RAD².

Várias outras definições existem, incluindo a da Organização Mundial da Saúde (OMS), a de Karch & Lasagna e a do Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos².

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), *reação adversa a drogas* inclui qualquer resposta a drogas que é nociva e intencional e que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para a modificação de uma função fisiológica. Assim, constitui toda consequência não terapêutica do uso de uma dada droga, com a exceção daquelas provocadas por abuso, envenenamento ou falência terapêutica. Constitui uma consequência inevitável da terapêutica medicamentosa nos dias de hoje.

Para Karck & Lasagna, é qualquer resposta a uma dada droga que é nociva e intencional, e que ocorre em doses utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica, excluindo-se falha resultante no propósito desejado com o uso da droga.

Para propósitos de relatos da ocorrência de uma dada reação adversa a droga, o FDA classifica como *evento adverso grave* (eventos relacionados a drogas ou dispositivos) aquele que “seja responsável pelo desfecho do doente com óbito, potencial risco à vida (risco real de óbito), hospitalização (rápida ou prolongada), anormalidade congênita ou necessite de intervenção para prevenir dano ou incapacidade permanente”.

A ASHP classifica algumas situações ou eventos como não englobados pela definição de reação adversa a droga: efeitos colaterais, retirada da droga, síndromes de abuso de droga, envenenamento acidental e complicações por dose acima da recomendada¹. *Efeito colateral*, segundo a ASHP, é uma reação esperada e bem conhecida resultando em pouca ou nenhuma necessidade de manejo do doente (em geral, sonolência ou boca seca com o uso de certos anti-histamínicos ou náusea decorrente de antineoplásicos), sendo de frequência previsível e com intensidade e ocorrência relacionadas à dose administrada da droga².

Reação cutânea adversa a drogas, segundo a American Academy of Dermatology (AAD), é um quadro particular das reações adversas às drogas e pode ser entendida como qualquer efeito indesejável na estrutura ou função da pele, dos anexos cutâneos ou das mucosas³. É a forma mais frequente de reação adversa às drogas.

As RAD têm sido descritas desde 1800, porém havia muita dificuldade na classificação devido ao grande número de nomes diferentes e epônimos contidos nas descrições.

Elas podem ser *dose-dependentes (tipo A)*, relacionadas à ação farmacológica da droga conhecida de antemão e ocorrer em qualquer pessoa (são as reações tóxicas, os efeitos colaterais, os efeitos secundários e as interações medicamentosas), que constituem 85 a 90% das RAD, ou podem ser *independentes da dose (tipo B)*, em geral não associadas ao efeito farmacológico da droga e que ocorrem em pessoas suscetíveis e concorrem para 10 a 15% das RAD (são as reações de intolerância, idiosincrasia, alérgicas e pseudoalérgicas)⁴.

Recentemente adotou-se uma classificação expandida dessas reações que pode ser observada na Tabela 2⁴.

Reações adversas que não envolvem mecanismos imunes e ocorrem com maior frequência são as relacionadas a seguir: efeitos colaterais farma-

Tabela 2 Tipos de efeitos adversos com o uso de drogas

Tipo A	Reações tóxicas; dose-dependentes. Exs.: xerose com o uso de retinoides; hipoglicemia com o uso de agente antidiabético.	
Tipo B	Reações idiossincrásicas, que não mostram uma relação dose-dependente e apresentam variação individual.	B1: reações alérgicas imediatas, tardias e retardadas. Exs.: urticária, anafilaxia, exantemas.
		B2: reações de fotossensibilidade.
		B3: doenças autoimunes.
		B4: reações pseudoalérgicas.
Tipo C	Manifestações tardias decorrentes de resposta farmacológica alterada resultante de uma exposição mantida à droga e/ou progressão da doença. Exs.: síndrome de Cushing com o uso de corticosteroides; hepatotoxicidade com o uso de paracetamol.	
Tipo D	Efeitos tardios como carcinogênese ou teratogenicidade. Exs.: teratogenicidade pelos retinoides e talidomida; tumores epiteliais pelo uso de ciclosporina.	
Tipo E	Sobrecarga da droga por superdosagem ou acúmulo excessivo da droga ou de seu metabólito. Ex.: insuficiência adrenal após o uso do corticosteroide.	
Tipo F	Falência terapêutica inesperada. Ex.: falha de anticoncepcional.	

Adaptada de Edwards IR, Aronson JK⁴.

cológicos, toxicidade cumulativa, superdosagem, alterações no metabolismo, interações medicamentosas, toxicidade retardada, exacerbação de doença preexistente.

- ◆ *Efeitos colaterais farmacológicos*: compreendem efeitos indesejáveis ou tóxicos que não podem ser dissociados da ação farmacológica da droga (medicamento). Um exemplo clássico é a sonolência com o uso de anti-histamínicos clássicos.
- ◆ *Toxicidade cumulativa*: ocorre pela exposição prolongada a um medicamento. Como exemplo, a deposição de subprodutos da amiodarona na pele ou a fibrose hepática pelo metotrexato.
- ◆ *Superdosagem*: ocorre de forma previsível como consequência do uso exagerado da droga, resultando em um efeito exacerbado das suas ações farmacológicas. Pode ocorrer por erro de prescrição ou uso inadequado pelo paciente. Eventualmente ocorre por absorção aumentada do fármaco, redução no seu metabolismo ou excreção, decorrentes de um estado fisiológico alterado pelo ciclo vital ou por doença concomitante. Exemplo: aumento da toxicidade do metotrexato em idoso com função renal alterada.

- ♦ *Alterações no metabolismo*: são situações nas quais o medicamento altera condições nutricionais ou metabólicas do paciente. Exemplos: a ocorrência de dislipidemia com o uso de antirretrovirais ou com o bexaroteno, ou ainda medicamentos que alteram a absorção da histamina dos alimentos, por inibirem a ação da diamino-oxidase intestinal.
- ♦ *Interações medicamentosas*: perfazem uma categoria de RAD que está entre as mais comuns, ao lado dos efeitos colaterais. Ocorrem devido ao uso concomitante de dois ou mais medicamentos que podem atuar por alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, as quais resultam no aumento ou na diminuição do efeito farmacológico e da eficácia terapêutica de um deles. Essas interações entre fármacos podem ocorrer em várias etapas diferentes do metabolismo das drogas: (i) interações no nível intestinal (absorção); (ii) deslocamento das proteínas plasmáticas de transporte ou dos receptores locais; (iii) aumento ou inibição da atividade enzimática; e (iv) excreção alterada de uma das drogas. Exemplos: aumento da toxicidade do metotrexato quando administrado com anti-inflamatórios não hormonais ou uso concomitante de carbamazepina e antifúngicos azólicos por via oral.
- ♦ *Toxicidade retardada*: resulta de um efeito tóxico dependente da dose empregada, o qual pode surgir meses ou anos após a interrupção do uso do fármaco. Exemplo: arsenicismo crônico (carcinogenicidade cutânea e queratoses palmo-plantares pela exposição crônica ao arsênico, ou surgimento de leucemia anos após o uso prolongado do clorambucil).
- ♦ *Exacerbação de doença preexistente*: consiste no agravamento de uma condição já instalada. Exemplo: piora da psoríase cutânea com betabloqueadores ou anti-inflamatórios não hormonais.

Alguns aspectos das RAS ajudam a enquadrá-las dentro de um mecanismo alérgico ou não alérgico. As reações adversas alérgicas às drogas, em geral, são precedidas por período de sensibilização, ocorrem em uma pequena parcela da população, são restritas a um número limitado de síndromes com base imunopatológica conhecida ou presumida, podem ser deflagradas por quantidades da droga abaixo da dose terapêutica e são temporalmente relacionadas à exposição, geralmente remitindo com o término da exposição⁴. O Comitê de Revisão de Nomenclatura da OMS estabeleceu que reações alérgicas a drogas

referem-se a formas de reações de hipersensibilidade a drogas, as quais são definidas quando se demonstra a participação de mecanismos imunes, quer mediados pela IgE, quer mediados por células T⁵. As reações adversas a drogas que clinicamente lembram alergia, mas nas quais não se comprova um processo imune envolvido, devem ser classificadas como não imunes⁴.

Reações com a primeira dose indicam que o doente foi previamente sensibilizado, ocorreu reação cruzada ou a reação é não imune.

As RAD podem ser classificadas também de acordo com o quadro clínico (Tabela 3).

Tabela 3 Classificação clínica das reações adversas às drogas

Tipos de reações	Exemplos
Sistêmicas	Anafilaxia, vasculite, doença do soro, doença autoimune, febre
Hematológicas	Eosinofilia, anemia, neutropenia, trombocitopenia
Pulmonares	Pneumonite alveolar ou intersticial, edema pulmonar, fibrose pulmonar
Renais	Nefrite intersticial, glomerulonefrite, síndrome nefrótica
Cutâneas	Urticária e angioedema, exantema maculopapular, erupção fixa, vasculite, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, eritrodermia, dermatite de contato, reação fotoalérgica, erupções liquenoides, erupções acneiformes, erupção fixa medicamentosa e eritema nodoso, entre outras

Referências bibliográficas

1. Liao P-J, Shih C-P, Mao C-T, et al. The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. *Int J Clin Pract*. 2013;67(6):576-84.
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am J Health-Sys Pharm*. 1995;52:417-9.
3. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et. Guidelines of a care for cutaneous adverse drug reactions: American Academy of Dermatology. *J AM Acad Dermatol*. 1996;35(3Pt1):458-61.
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.

Epidemiologia

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Informações confiáveis sobre reações adversas às drogas não são obtidas com facilidade, principalmente porque a relação causa/efeito (causalidade) dificilmente é estabelecida.

Aproximadamente 2.216.000 norte-americanos são acometidos por reações adversas a drogas (RAD) a cada ano, com uma incidência média de 6,7% (5,2-8,2%)¹. O número de mortes causadas pelas RAD foi estimado em torno de 106.000 óbitos anualmente nos EUA, o que torna as RAD a quarta maior causa de óbito naquele país¹. De acordo com estudos prévios, os órgãos humanos mais frequentemente acometidos pelas RAD são, respectivamente em frequência, o tegumento, o sistema hematológico, o trato gastrointestinal, o sistema nervoso, o aparelho cardiovascular, o fígado e as vias biliares, o sistema endócrino, o aparelho respiratório e o sistema renal². Estudos prévios também demonstraram que as RAD cutâneas são as mais frequentemente observadas, compreendendo entre 18,4 e 23,5% de todos os casos de RAD²⁻⁴.

As erupções cutâneas, segundo alguns autores, acometem cerca de 2,0% da população geral adulta e 4% da população pediátrica. Calcula-se que o risco de uma reação adversa seja de 1 a 3% na população geral e de 6 a 30% nos doentes hospitalizados, com incidência de 0,3% de êxitos letais. Estima-se que de 0,2 a 29% de todas as admissões hospitalares sejam devidas às reações adversas a drogas. A incidência de alergia a múltiplas drogas é baixa.

Em relação às erupções a droga, estas constituem reações adversas comuns ao uso de medicamentos ou fármacos, ocorrendo em cerca de 2,2% dos pacientes hospitalizados⁵.

Na prática clínica, as erupções medicamentosas são uma causa comum de procura de consulta médica, compreendendo 2% do total de consultas nos departamentos de dermatologia e 2 a 5% das admissões hospitalares em serviços de dermatologia⁵⁻⁷.

De forma resumida, os fatores epidemiológicos mais frequentemente associados com as erupções medicamentosas são^{5,8,9}:

- ◆ Idade avançada.
- ◆ O número de drogas utilizadas concomitantemente pelo paciente.
- ◆ Gênero feminino.
- ◆ Infecção concomitante pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- ◆ Outros estados de imunossupressão.

Estudos demonstraram que as RAD podem surgir como resultado de uma série de fatores, como: fatores relacionados ao doente, como idade, gênero, número de drogas utilizadas, classe medicamentosa, problemas médicos múltiplos e simultâneos, complicações de doenças não relacionadas, uso de suplementos nutricionais, consumo de bebidas alcoólicas e duração da internação hospitalar¹⁰⁻¹⁷.

Estima-se que nos Estados Unidos em torno de 8 milhões de pessoas ao ano seriam expostas ao meio de contraste radiológico, com reações ocorrendo em 4 a 12% delas. Fatores associados, como asma, uso de betabloqueadores, doença cardiovascular e atopia seriam de risco para essa reação, assim como a história de reações prévias ao contraste, o que aumentaria em 20 a 30% a possibilidade de ocorrer reação adversa.

A atopia aumenta a probabilidade de ocorrência e a gravidade da reação anafilática, mas não aumenta a frequência ou a intensidade de reações mediadas por anticorpo da classe IgE. Por outro lado, as pessoas atópicas têm maior risco de reações pseudoalérgicas, como reação ao contraste iodado.

Diversos outros fatores concernentes ao indivíduo também aumentam o risco: história familiar ou individual de alergia a drogas (que podem aumentar o risco em 10 a 15 vezes), portadores de polimorfismos genéticos de enzimas do metabolismo das drogas (“acetiladores lentos”), portadores de determinadas doenças (hepatopatias, nefropatias, AIDS, mononucleose infecciosa, infecção pelo citomegalovírus, leucemia linfocítica aguda e linfoma) e provavelmente os portadores de alguns fenóti-

pos do complexo HLA. Provavelmente, a reação adversa associada à leucemia e a doenças infecciosas não tem mediação imunológica, exceto no caso da AIDS.

De forma paradoxal, a maioria das reações adversas medicamentosas mediadas por via imune encontram-se aumentadas entre os pacientes em imunossupressão, como no contexto de pacientes transplantados de medula óssea ou então com AIDS (contagem de linfócitos CD4⁺ menor que 200/mm³ de sangue), nos quais o risco de ocorrer uma erupção exantematosa pelo sulfametoxazol é cerca de 10 a 50 vezes maior que na população geral.

Alguns outros fatores relacionados às drogas e/ou esquemas terapêuticos que aumentam o risco são: alto peso molecular, capacidade de ligação covalente com proteínas carregadoras e padrão de exposição (pulsos terapêuticos frequentes e curtos aumentam o risco de sensibilização).

Algumas drogas têm maior probabilidade de causar lesões cutâneas³: antibióticos betalactâmicos e sulfamídicos, ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, betabloqueadores, contraceptivos orais, diuréticos, medicações antirretrovirais, antilipídeos e allopurinol; outras, pelo contrário, têm pouquíssima chance de causar reação cutânea (p. ex.: digoxina, antiácidos, prometazina, espironolactona, nitroglicerina, meperidina, aminofilina e prednisolona).

Entretanto, mesmo nas pessoas sem fatores de riscos reconhecidos, a ingestão de AAS ou anti-inflamatórios não hormonais pode eventualmente induzir ao choque anafilático ou à urticária aguda, por meio de mecanismos de reconhecimento imunológico do hapteno ou via não imune.

Nas Tabelas 1 a 3 podemos observar dados da literatura brasileira e internacional sobre a frequência dos padrões clínicos das reações cutâneas adversas às drogas, as condições médicas que determinaram a internação dos doentes por elas acometidas e as classes medicamentosas mais frequentemente relacionadas a essas reações adversas relatadas.

Os custos monetários das RAD para a sociedade, a humanidade e os sistemas de saúde com fonte limitada de recursos são consideráveis¹⁷. Pesquisadores revelaram que 177,4 bilhões de dólares são gastos anualmente nos EUA como resultado de despesas com RAD¹⁷. Pacientes hospitalizados com RAD têm elevado custo médico médio, o qual oscila entre 2.284 a 5.456 dóla-

Tabela 1 Causas que motivaram as internações de doentes com reações adversas a drogas

Exterior		Brasil	
Infecção	34%	Cardiovascular	17-32%
Erupção cutânea	19%	Pulmonar	11%
Neoplasia	7-10%	Dermatológica	10%
Colagenoses	10-14%	Epilepsia	7%
AIDS	7%		

Weissbluth et al. An Bras Dermatol; 1984. Silvaes MRC et al. An Bras Dermatol; 2008. Fiszenson-Albala et al. Br J Dermatol; 2003. Hernandez-Salazar A et al. Arch Med Res; 2006. Dados compilados após permissão da dissertação de mestrado na Unifesp (2013) da Dra. Luciane Botelho.

Tabela 2 Padrões de reações cutâneas adversas a drogas entre doentes internados no exterior e no Brasil entre 1984 e 2010

	Internacional	Brasil
Exantema	39-94%	2-42%
Urticária	5-16%	10-23%
Vasculite	3-8%	–
Graves	20-48%	2-4%
Eczema	–	4-12%
Eritema polimorfo	–	9-52%
Eritema pigmentar fixo	–	11-13%

Fiszenson-Albala et al. Br J Dermatol; 2003. Hernandez-Salazar A et al. Arch Med Res; 2006. Gerson D et al. J Am Acad Dermatol; 2008. Ding WY et al. Int J Dermatol; 2010. Weissbluth et al. An Bras Dermatol; 1984. Festa Neto C et al. An Bras Dermatol; 1990. Oliveira CME et al. An Bras Dermatol; 1992. Silvaes MRC et al. An Bras Dermatol; 2008. Dados compilados após permissão da dissertação de mestrado na Unifesp (2013) da Dra. Luciane Botelho.

Tabela 3 Classes medicamentosas mais envolvidas em reações cutâneas adversas entre doentes internados no exterior e no Brasil entre 2008 e 2010

Medicamento	Exterior	Brasil
Antibióticos	38-55%	13-33%
Anticonvulsivantes	14-23%	5-13%
Quimioterápicos	10%	3%
AINH/analgésicos	10%	16-47%
Alopurinol	14%	–

Fiszenson-Albala et al. Br J Dermatol; 2003. Hernandez-Salazar A et al. Arch Med Res; 2006. Gerson D et al. J Am Acad Dermatol; 2008. Ding WY et al. Int J Dermatol; 2010. Dados compilados após permissão da dissertação de mestrado na Unifesp (2013) da Dra. Luciane Botelho.

res pela internação hospitalar e uma extensão do tempo de internação de 1,2 a 3,8 dias quando comparados aos doentes sem RAD¹⁸.

Em um estudo caso-controle de Taiwan publicado em 2013, envolvendo uma grande coorte de 473.446 pacientes internados entre 2005 a 2008 em um grande hospital de 4.000 leitos, avaliaram-se 700 pacientes com RAD e 3.365 doentes-controle, em uma estratégia de pareamento de 1:5¹⁷. Esse estudo demonstrou que o uso de múltiplas medicações (polifarmácia) e a complexidade da doença constituem fatores de risco e prognose aos doentes com RAD¹⁷. A média de gastos médicos entre os pacientes com RAD foi 2,5 vezes maior que em relação aos doentes-controle, mesmo quando os doentes com reações graves como síndrome de Stevens-Johnson foram excluídos dos cálculos¹⁷. Entre os doentes estudados, prevaleceu o gênero masculino (52,9% dos doentes com RAD e 53% dos controles), o que difere da maioria dos estudos com populações ocidentais, e as principais classes medicamentosas envolvidas nos episódios de RAD foram: antibióticos (57%), anticonvulsivantes (9,8%), outros agentes anti-infecciosos (7,9%) e agentes antineoplásicos (2,5%)¹⁷. As cinco principais formas dermatológicas de RAD observadas foram: “erupções cutâneas” (89,3%), síndrome de Stevens-Johnson (3,3%) edema epidérmico (2,9%), síndrome do homem vermelho (2,6%) e ulcerações mucosas (0,7%)¹⁷. A maioria das “erupções cutâneas” foi diagnosticada como exantema máculo-papular ou erupção papulosa pruriginosa¹⁷. O número médio de drogas utilizadas pelos doentes com RAD antes da reação adversa foi de 8 e, entre os controles, de 6¹⁷.

Onder et al.¹⁹ em 2010 demonstraram que pacientes com mais de quatro comorbidades tinham um risco elevado para a ocorrência de RAD. Além disso, entre doentes internados em unidades de terapia intensiva, a ocorrência de RAD foi 6,9 vezes maior entre os doentes que receberam mais de três medicamentos concomitantemente durante a internação²⁰.

Em relação à ocorrência de reações adversas a medicamentos introduzidos recentemente no mercado, muitas vezes após anos de comercialização é que reações variadas e graves são observadas, as quais não foram detectadas em estudos clínicos antes da liberação da comercialização. Estima-se que muitas drogas no momento da liberação da sua comercialização tenham sido oferecidas a cerca de apenas 1.500 pacientes²¹. Assim, apenas

reações adversas que ocorrem em frequência maior do que 1:500 exposições à droga serão identificadas na época do licenciamento pelas agências reguladoras²². Uma vez comercializada, a droga perde seu ambiente científico de teste clínico e está legalmente livre para consumo público, onde diversas variáveis são introduzidas ao seu ambiente de uso, como interações com outros fármacos, doenças preexistentes, imunossupressão e infecções concomitantes, as quais adicionam novos elementos a possíveis mecanismos desencadeadores de reações adversas, não observadas em estudos clínicos pré-comercialização²¹.

As RAD são, portanto, uma das principais causas de morbidade e mortalidade no sistema de saúde²¹. O Instituto de Medicina Americano relatou em 2000 que entre 44.000 a 98.000 mortes ocorrem nos EUA anualmente devido a erros médicos, sendo que destes óbitos, em torno de 7.000 ocorrem por RAD²¹. Analisando-se 39 estudos prospectivos de hospitais americanos ao longo de quatro décadas, Lazarou et al.²³ encontraram, em 1994, um total de 106.000 óbitos decorrentes de RAD, tornando-as a quarta a sexta causa de óbito hospitalar. Entre os doentes alocados no estudo, constatou-se que mais de dois milhões tiveram RAD. Estes dados demonstram que as RAD são um verdadeiro problema de saúde pública ao redor do mundo²¹.

Moura et al. (2009),²⁴ no Brasil (Bahia), analisaram retrospectivamente 589 doentes e 3.585 prescrições médicas em ambiente hospitalar. Os autores identificaram que 37% dos doentes foram expostos a pelo menos uma interação medicamentosa potencialmente relevante durante sua internação hospitalar. A análise multivariada indicou que potenciais interações medicamentosas entre doentes recebendo múltiplas drogas foram 5 vezes maiores do que nos doentes que receberam menos que 5 medicamentos. As interações medicamentosas representaram um aumento de 2,38 dias no tempo de internação nas unidades de terapia intensiva, o que cria significativos problemas clínicos e econômicos.

Em 2004, um estudo da Universidade de Liverpool avaliando 18.820 doentes internados constatou que 1.225 admissões hospitalares foram relacionadas a RAD, concorrendo para uma prevalência de 6,5%, com um tempo de internação médio de 8 dias e ocupando 4% da capacidade de leitos do hospital, e com taxa de fatalidade de 0,15%²⁵. As drogas

mais frequentemente envolvidas foram AAS em doses baixas, diuréticos, varfarina e AINH, sendo a reação mais comum o sangramento gastrintestinal. Os autores concluíram que o impacto das RAD no sistema nacional de saúde britânico é alto, concorrendo para considerável morbiletalidade e custos adicionais ao sistema, e embora muitas das drogas implicadas nas RAD tenham comprovados benefícios, são necessárias medidas para diminuir o impacto das RAD e melhorar a taxa benefício/risco do uso das medicações.

Fatores que influenciam a ocorrência das reações adversas a drogas

Pirmohamed et al.²⁵ sugeriram em 1994 que na maioria das reações adversas, particularmente RAD idiossincrásicas, a predisposição parece ser multifatorial, envolvendo não só defeitos de *loci* de múltiplos genes, mas também fatores ambientais, como infecções concomitantes ou o uso de outras drogas para diferentes doenças.

A maioria das RAD ocorre como resultado da extensão dos efeitos farmacológicos desejados de uma dada droga, frequentemente decorrente de uma substancial variabilidade na farmacocinética e na farmacodinâmica entre os pacientes²¹. Dessa forma, fatores farmacológicos, imunológicos e genéticos estão envolvidos na patogênese das RAD.

A conversão metabólica das drogas a seus metabólitos atualmente é reconhecida como um requisito para muitas das reações idiossincrásicas a drogas²¹. Níveis elevados de metabólitos reativos, seu respectivo bloqueio na detoxificação, ou diminuição nas defesas celulares diante de produtos reativos derivados das drogas parecem constituir importantes fatores na patogênese das RAD².

Fatores que podem aumentar o risco de se desenvolver RAD incluem: extremos de idade, gênero, uso de múltiplas drogas, passado de RAD ou alergia, fatores genéticos, doses elevadas e outros fatores variados²¹. Além disso, RAD podem ser causadas por erros na produção da droga, no fornecimento, na prescrição, na entrega ao doente ou no uso pelo paciente²¹.

Dessa forma, pode-se agrupar os fatores que influenciam a ocorrência de RAD em quatro diferentes grupos básicos (Tabela 4)²¹.

Tabela 4 Fatores que influenciam o desenvolvimento de reações adversas a drogas

Fatores relacionados ao paciente	<ul style="list-style-type: none">– Idade– Gênero– Estado gestacional e puerpério– Desenvolvimento fetal– Categoria de <i>clearance</i> de creatinina (função renal)– Alergia– Peso corporal e distribuição de gordura corporal
Fatores sociais	<ul style="list-style-type: none">– Etilismo– Etnia– Tabagismo
Fatores relacionados à droga	<ul style="list-style-type: none">– Polifarmácia (uso de múltiplas drogas)– Dose e frequência de uso do medicamento
Fatores relacionados a doenças concomitantes	<ul style="list-style-type: none">– AIDS– Asma– Diabetes– Hipertensão– Úlcera péptica– Glaucoma– Retenção urinária ou prostatismo– Insuficiência cardíaca– Imunossupressão– Outros

A seguir, fazemos algumas considerações a respeito de alguns dos fatores listados na Tabela 4.

Fatores relacionados ao paciente

Idade

Todas as drogas produzem RAD, porém nem todos os doentes que as recebem as desenvolvem, ou as têm da mesma intensidade e tipo²¹. A idade é um fator muito importante que influencia a ocorrência das RAD. Doentes idosos com problemas médicos múltiplos, os que recebem mais medicamentos (Figura 1), com histórico de RAD prévia, ou com redução na capacidade de excretar a droga constituem grupos com maior risco de desenvolver uma reação adversa²¹.

Com o envelhecimento, o fígado perde a capacidade de metabolizar drogas e outras variáveis do metabolismo estão presentes (Figura 2).

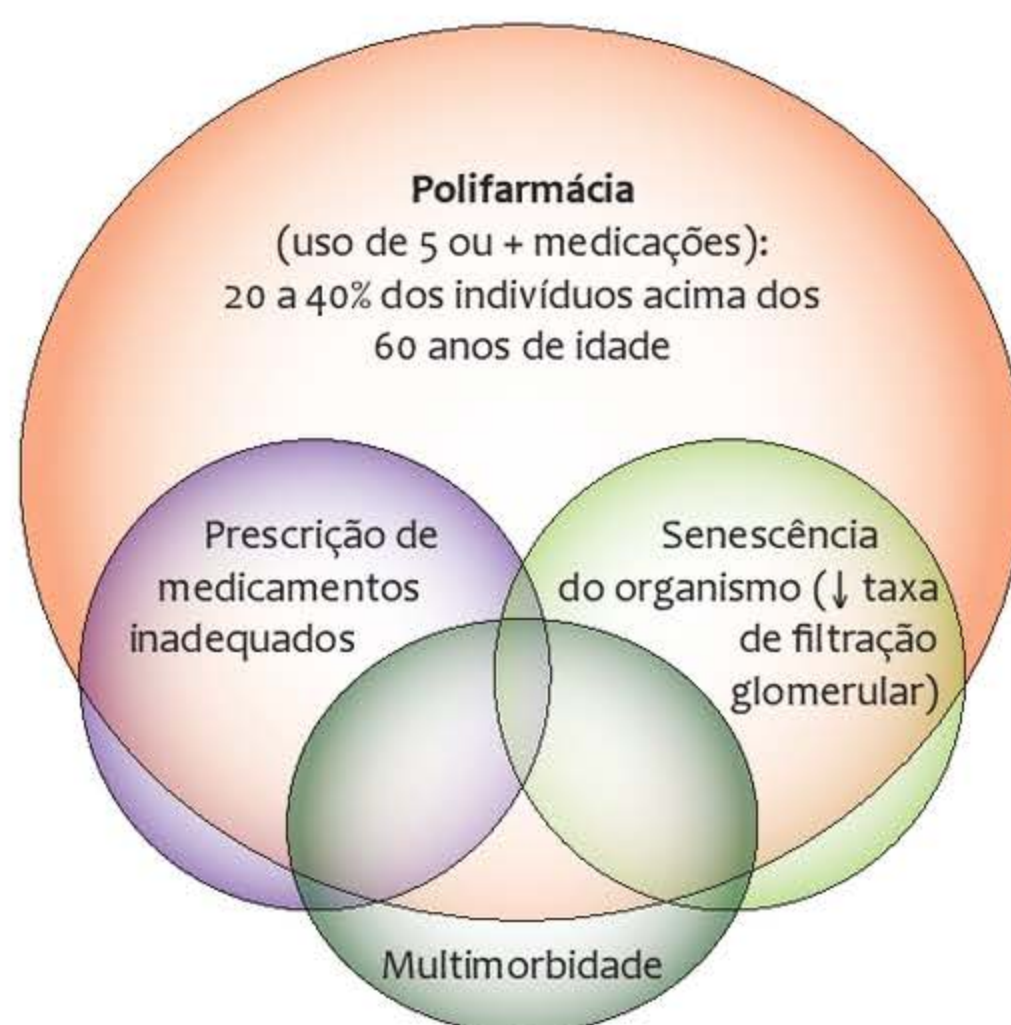


Figura 1 Fatores mais envolvidos nas reações adversas a drogas nos idosos, com a polifarmácia demonstrando grande relevância.

Além disso, por vezes são prescritas medicações inadequadas à faixa etária dos idosos, e que podem causar vários efeitos adversos graves. Na Tabela 5 podemos observar as medicações que não devem ser prescritas a idosos.

Os doentes idosos e pediátricos são particularmente mais vulneráveis às RAD, em decorrência também do fato de que as drogas são provavelmente menos estudadas de forma exaustiva nesses grupos etários extremos, além do fato de que nesses grupos a absorção e o metabolismo são menos previsíveis²¹. Em decorrência de todas as alterações corporais relacionadas à senescência, muitas drogas tendem a apresentar maior permanência no corpo de pessoas idosas em comparação a pessoas mais jovens, prolongando seus efeitos e aumentando os riscos de efeitos colaterais²¹.

Nos neonatos, alguns fatores podem favorecer o desenvolvimento de RAD³⁰ (Tabela 6).

Gênero

As diferenças biológicas entre homens e mulheres influenciam a ação de muitas drogas²¹. As diferenças anatômicas e fisiológicas são relacionadas

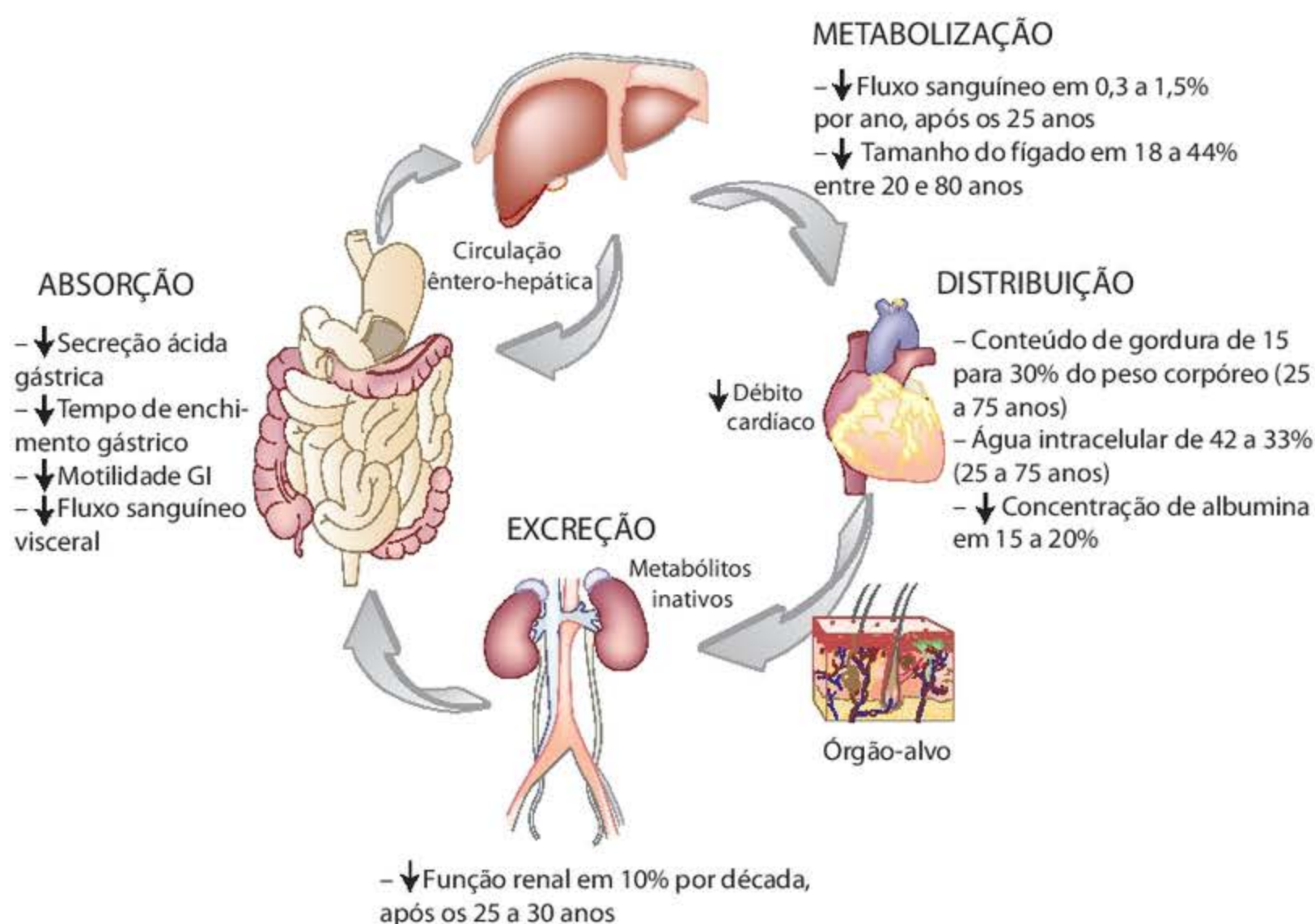


Figura 2 Alterações fisiológicas e metabólicas na população idosa.

Tabela 5 Medicamentos inadequados a prescrição em idosos²⁷⁻²⁹

Beers (1997) publicou uma lista de “medicamentos impróprios para idosos”:

- Amitriptilina
- Clordiazepóxido
- Disopiramida
- Doxepina
- Meprobamato
- α-metildopa
- Pentazocina
- Propantelina
- Beladona
- Ticlopidina

Entre 3 e 25% das prescrições a idosos são classificadas como inapropriadas (Spore et al., 1997; Sloane et al., 2002).

ao peso corporal, fatores relacionados ao trato gastrointestinal, metabolismo hepático e função renal²¹. As mulheres, em comparação com os homens, têm menor peso corporal e órgãos, mais gordura corporal, motilidade gástrica diferente e menor taxa de filtração glomerular²¹.

Tabela 6 Fatores que influenciam a predisposição de reações adversas em neonatos

Imaturidade da função tubular renal quando com menos de 8 semanas de vida, devendo-se evitar digoxina, aminoglicosídeos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e anti-inflamatórios não hormonais (AINH).

A hipoalbuminemia fisiológica dos neonatos afeta a dose da droga a ser dada. Favorece que drogas que tenham alta afinidade a proteínas plasmáticas, como os AINH, fiquem mais biodisponíveis.

Neonatos têm baixa taxa de gordura corporal, o que pode afetar a disponibilidade de drogas lipossolúveis.

Aumento do efeito anestésico pela imaturidade da barreira hematoliquórica em neonatos com menos de 8 semanas.

Predisposição à hipotensão em decorrência de pobre reserva cardíaca e imaturidade de barorreceptores.

Essas diferenças podem influenciar como o corpo manipula os medicamentos, por alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas, incluindo sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação²¹.

A enzima hepática CYP3A4 é mais ativa em mulheres do que em homens, o que conduz a diferenças na metabolização de drogas que utilizam esta via enzimática²¹.

Gestação

O binômio materno-fetal pode ser acometido pelo uso de determinado fármaco²¹. Alterações fisiológicas que ocorrem na gravidez podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica das drogas, incluindo a concentração total da droga na circulação. Na gravidez, o volume de sangue total aumenta em 30-40% (1.500-1.800 mL). O volume extravascular também aumenta no segundo e no terceiro trimestres da gravidez, o que leva à diminuição na concentração de ferro no plasma e também de algumas drogas. Ocorre um aumento no fluxo sanguíneo renal de 30% e a filtração glomerular aumenta em 50%. As proteínas séricas ficam 1 a 1,5 vez em menor concentração. O débito cardíaco pode elevar-se em 32% devido ao aumento da frequência cardíaca (10-15 bpm). A motilidade, a acidez e o tônus do trato gastrintestinal encontram-se diminuídos na gravidez, de forma que podem interferir com a absorção e excreção de drogas. O impacto de algumas drogas na organogênese fetal é crucial, podendo causar dismorfogênese.

Fatores sociais

Etnia

Há inúmeras evidências de que a etnia exerce uma influência substancial na ação e resposta a drogas. A etnia está relacionada a fatores genéticos, que implicam em diferenças interindividuais em decorrência de polimorfismos nos genes que codificam enzimas metabolizadoras de drogas, transportadoras de drogas e receptores²¹.

A etnia é uma importante variável demográfica que contribui para a variabilidade interindividual no metabolismo das medicações e sua resposta no organismo humano. Alguns estudos sugerem que fatores genéticos podem determinar a suscetibilidade a RAD tanto por mecanismos dose como não dose-dependentes²¹. Os determinantes dessa suscetibilidade incluem fatores cinéticos, como polimorfismos genéticos nas enzimas do citocromo P450(CYP), e fatores dinâmicos como polimorfismos nos alvos das drogas²¹. A importância relativa desses fatores dependerá da natureza da RAD, no entanto é provável que mais de um gene esteja envolvido na maioria das circunstâncias²¹.

Diferentes grupos étnicos têm diferentes riscos para reações adversas importantes a drogas cardiovasculares, como, por exemplo, os negros, que apresentam risco três vezes maior de apresentar angioedema com medicações anti-hipertensivas, bem como grupos do leste asiático têm risco quase três vezes maior de apresentar tosse com o uso dessas drogas em relação aos brancos europeus²¹.

Os genótipos do HLA (antígeno de leucocitário humano) são fatores preditores essenciais para suscetibilidade de toxicidade hepática induzida por droga²¹. O genótipo HLA não constitui a principal ou única causa de toxicidade hepática, havendo outros genótipos, como o SLCO1B1, que determina miotoxicidade pela sinvastatina. Dez por cento dos doentes que usam carbamazepina têm reações adversas a essa droga²¹. Estas RAD têm sido atribuídas ao genótipo HLA. Estudos em populações asiáticas que carregavam o HLA-B1502 apresentaram uma *odds ratio* (OR) de 113,4 para desenvolver SSJ ou NET pela carbamazepina³¹. Doentes com esquizofrenia tratada com clozapina que apresentam RAD tem uma alta frequência de baixa atividade do alelo que codifica a enzima CYP1A2 e menor nível do RNAm do CYP1A2 dos que

os doentes sem RAD³². Pacientes com doença de Parkinson com genótipo da UDP-glucuronosiltransferase 1A9 são propensos a RAD, quando estes doentes utilizam os inibidores da catecol-O-metiltransferase³³.

Referências bibliográficas

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
2. Jose J, Rao PMG. Pattern of adverse drug reaction notified by spontaneous reporting in a Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res*. 2006;54:226-33.
3. Arulmani R, Rajendran SD, Suresh B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in south India. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65:210-6.
4. Cereza G, Agusti A, Pedros C, et al. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:937-45.
5. Justiniano H, Berliner-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:352-69.
6. Caranasos GJ, May FE, Stewart RB, et al. Drug associated deaths of medical inpatients. *Arch Intern Med*. 1976;136:872-5.
7. Martin T, Hui LI. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestations and pathogenesis. *Chin Med J*. 2008;121:756-61.
8. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol*. 2009;62:493-504.
9. Atzori L, Pinna AL, Ferreli C, et al. Pityriasis rosea-like adverse reaction: review of the literature and experience of an Italian drug-surveillance center. *Dermatol Online J*. 2008;12:1-6.
10. Nayak S, Acharya B. Adverse cutaneous drug reactions. *Indian J Dermatol*. 2008;53:2-8.
11. Moore N, Lecoindre D, Noblet C et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:301-8.
12. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765-70.
13. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2001;161:1629-34.
14. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1962-8.
15. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.
16. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc*. 2001;41:192-9.
17. Liao P-J, Shih C-P, Mao C-T, et al. The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. *Int J Clin Pract*. 2013;67(6):576-84.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 13th ed. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2009.

19. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the Geronto Net ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010;170:1142-8.
20. Grenouillet-Delacre M, Verdoux H, Moore N et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med*. 2007;33:2150-7.
21. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical J*. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>.
22. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):329-40.
23. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
24. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(3):266-72.
25. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Saf*. 1994;11(2):114-44.
26. Guengerich FP, MacDonald JS. Applying mechanisms of chemical toxicity to predict drug safety. *Chem Res Toxicol*. 2007;20(3):344-69.
27. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997;157(14):1531-6.
28. Spore DL, Mor V, Larrat P, Hawes C, Hiris J. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health*. 1997;87(3):404-9.
29. Sloane PD, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(6):1001-11.
30. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94(9):724-8.
31. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfrevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(6):757-65.
32. Ferrari M, Bolla E, Bortolaso P, Callegari C, Poloni N, Lecchini S, Vender S, Marino F, Cosentino M. Association between CYP1A2 polymorphisms and clozapine-induced adverse reactions in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):1014-7.
33. Ferrari M, Martignoni E, Blandini F, Riboldazzi G, Bono G, Marino F, Cosentino M. Association of UDP-glucuronosyltransferase 1A9 polymorphisms with adverse reactions to catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(11):1493-9.

Fisiopatogenia

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Alguns fatores de risco têm sido identificados como importantes na etiopatogenia das hipersensibilidades à droga: fatores relacionados ao medicamento (droga), fatores relacionados ao esquema terapêutico e fatores relacionados ao doente (como a idade, o gênero, doenças concomitantes e reações prévias a compostos relacionados)¹.

Em relação às reações adversas medicamentosas, vários fatores podem interagir para determiná-las, como os já descritos acima e também muitas vezes fatores ambientais, como vírus e outros compostos químicos (Figura 1).

Aspectos relacionados às drogas

Uma ampla variedade de drogas é utilizada na prática médica atualmente. As que são relacionadas com reações alérgicas felizmente constituem um grupo pequeno. Um composto, para ser imunogênico ou um antígeno completo, deve ter um peso molecular suficiente (> 1.000 daltons)¹, dessa forma a maioria das drogas são haptenos e necessitam se ligar a proteínas carreadoras para induzir uma resposta imune específica¹.

Os antibióticos betalactâmicos são intrinsecamente reativos (fortalecendo o conceito de *hapteno* na fisiopatogenia da alergia à droga), enquanto outras drogas, como o sulfametoxazol, necessitam de conversão prévia a um intermediário reativo (conceito de *pró-hapteno*)¹. A citotoxicidade relacionada à droga pode também ser importante em amplificar as respostas imu-

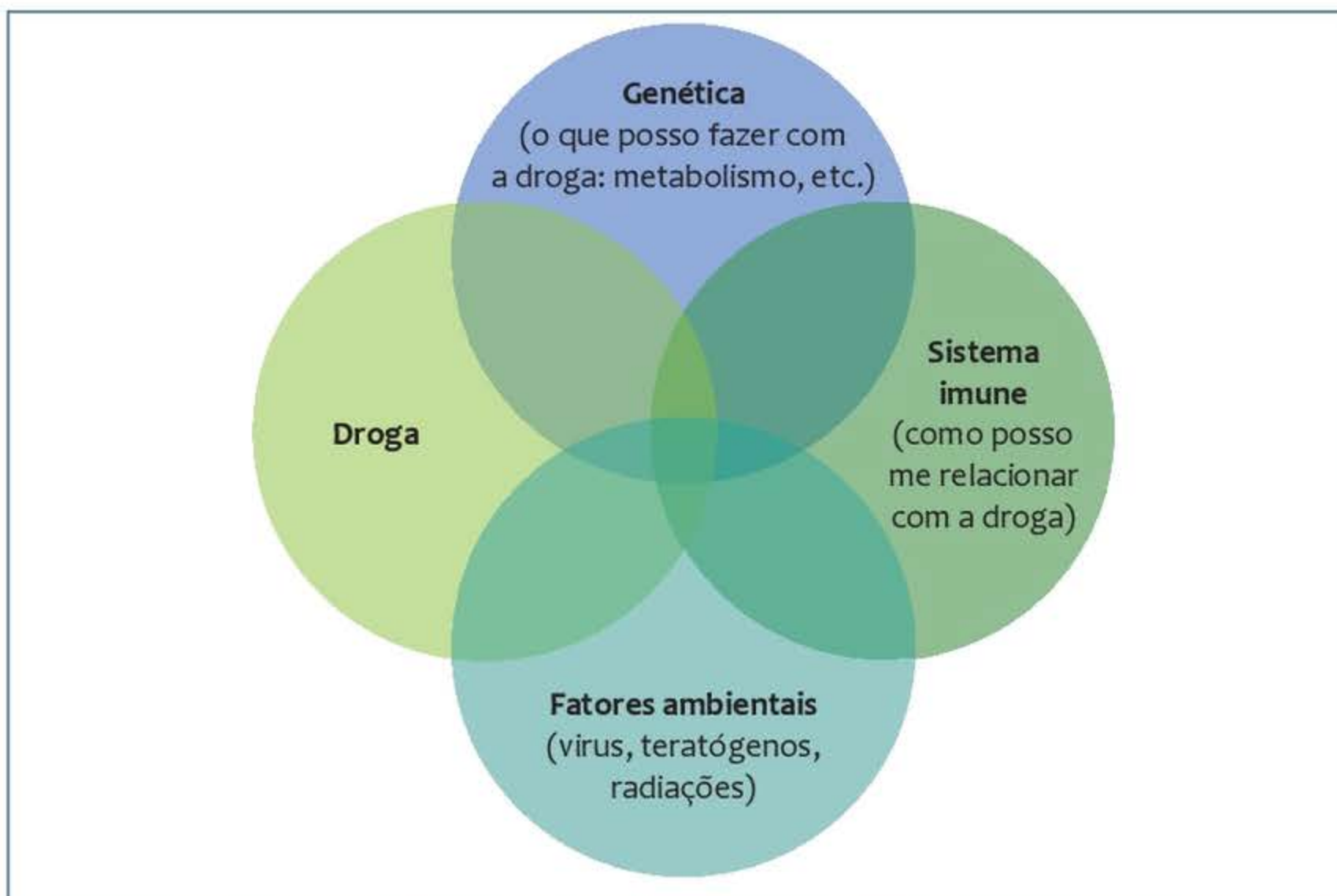


Figura 1 Interação da droga (medicamento, fármaco) com vários fatores relacionados ao hospedeiro (genética, sistema imune) e ambiente, os quais podem determinar o surgimento de uma reação adversa à droga.

nes (*conceito de sinal de perigo*). Embora intrinsecamente não reativas, outras drogas podem ainda se tornar imunogênicas por meio de ligações diretas e não covalentes com os receptores imunes, principalmente os receptores das células T (não haptenos, *conceito p-i, pharmacological interaction with immune receptors*)¹. Para detalhamento dos conceitos de hapteno, pró-hapteno e não hapteno, consultar a Figura 2.

Tradicionalmente, as reações aos betalactâmicos são pertinentes principalmente à penicilina G, no entanto, recentemente reações à amoxicilina e às cefalosporinas têm aumentado e sua prevalência parece divergir entre populações distintas e/ou países (em geral, a anafilaxia relacionada aos betalactâmicos parece ser rara na Europa Central e comum no sul da Europa)¹.

Aspectos relativos ao esquema terapêutico

A dose da droga e o modo de administração influenciam a frequência de reações adversas. Parece que o uso intermitente e repetitivo pode ser mais sensibilizante que um tratamento contínuo, sem interrupção².

Com relação à via de administração, a via parenteral é considerada mais imunogênica, embora dados consistentes demonstrando que a via parenteral seja mais imunogênica que a via oral inexistentem. A aplicação tópica na pele (e não na mucosa) é uma via de sensibilização importante^{3,4}.

Fatores relacionados ao hospedeiro

Interferem diretamente na forma com que a droga é processada. A maioria dos estudos demonstra que as mulheres são mais acometidas por reações adversas às drogas do que os homens (65-70% *versus* 30-35%)⁵⁻⁷.

O envolvimento da atopia nas reações adversas a drogas ainda é tema de debate, porém não parece constituir um fator de risco principal^{6,7}.

Alguns grupos étnicos e bases genéticas parecem facilitar certos tipos de reações adversas às drogas (Tabela 1)¹.

Desta forma, o HLA pode influenciar o desenvolvimento de uma dada reação adversa à droga, especialmente a forma como a droga é apresentada ao sistema imune. Em geral, as reações graves adversas à droga do tipo celular citotóxico ocorrem por mecanismos imunes nos quais o HLA de classe I apresenta a droga aos linfócitos, enquanto que o HLA de classe II determina reações humorais como anafilaxia ou menos graves como eczemas (Figura 3).

As reações adversas a drogas parecem ser mais frequentes na vigência de certas doenças. Por exemplo, a hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não hormonais é mais comum entre os asmáticos. Os pacientes HIV-positivos têm 10 a 100 vezes mais reações cutâneas adversas às drogas, especialmente ao co-trimoxazol. A frequência de hipersensibilidade a droga nesta população varia entre 3 e 20%⁸.

Os exantemas induzidos pelas aminopenicilinas na vigência de infecção pela mononucleose infecciosa parecem resultar de uma sensibilização específica à droga, embora a função exata do vírus Epstein-Barr ainda permaneça desconhecida⁹.

Na verdade, muitos fatores podem se combinar e desencadear uma reação adversa à droga: drogas, infecção, exercício e alergia alimentar podem interagir mutuamente e induzir uma reação de hipersensibilidade ou agravá-la^{10,11}.

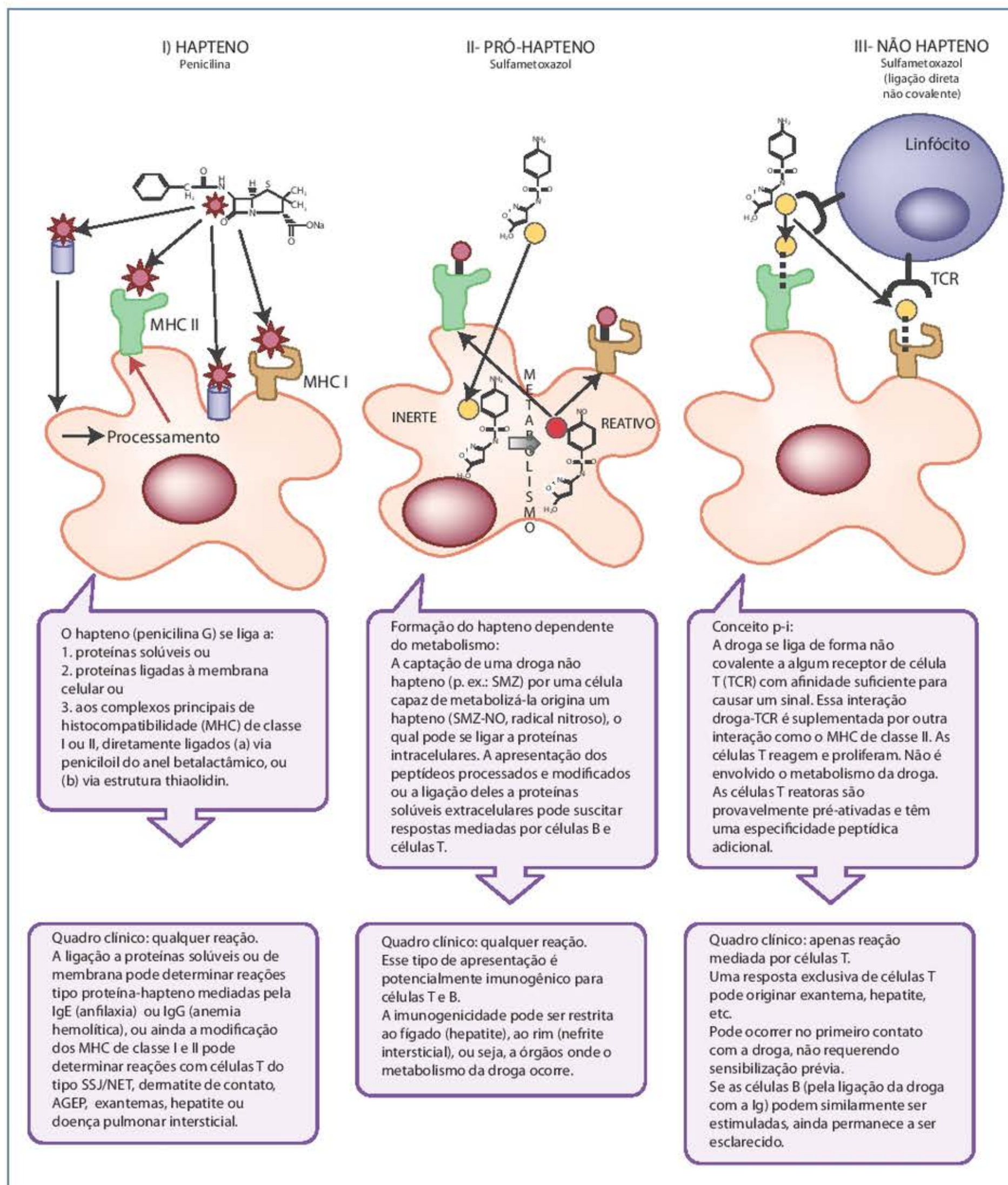


Figura 2 Conceito de hapteno e não hapteno e apresentação não covalente da droga ao linfócito T. (I) Droga como hapteno: as drogas são haptenos se elas podem se ligar covalentemente a moléculas, estar solúveis ou ligadas à célula (em geral, penicilina G). Elas podem até mesmo se ligar diretamente a um complexo MHC-peptídeo imunogênico nas células apresentadoras de antígeno (APC), ou a um

continua

Mecanismos metabólicos

A conversão das drogas a produtos quimicamente reativos é um pré-requisito para muitas das RAD idiossincrásicas¹². O processo de metabolismo de uma droga em geral é constituído por mecanismos de *detoxificação*, os quais facilitam a excreção da droga pelo organismo, convertendo-a de compostos lipossolúveis, não polares, a formas mais hidrossolúveis, polares (Figura 3)¹².

Esse metabolismo é realizado em duas fases¹²:

- ♦ *Reações de fase I* (oxidação, redução ou hidrólise)
- ♦ *Reações de fase II* (conjugação).

As reações de oxidação ocorrem sob a ação de várias enzimas, como o citocromo P-450, a prostaglandina sintetase e as peroxidases teciduais. Nas reações de fase II, as enzimas envolvidas são a epóxi hidrolase, a glutathione S-transferase (GST) e N-acetil-transferase (NAT), como pode ser observado na Figura 4 e na Tabela 3¹².

A maioria das drogas não é reativa e não se conjuga diretamente a proteínas, porém o seu metabolismo pode determinar a formação de metabóli-

Figura 2 (Continuação)

peptídeo solúvel ou à molécula do MHC. (II) Droga como pró-hapteno: são drogas que necessitam de metabolização para se tornarem haptenos (= quimicamente reativos). O metabolismo leva à formação de um composto quimicamente reativo (p. ex., transformação do sulfametoxazol em forma nitrosa, SMZ-NO, quimicamente reativa). O produto resultante pode levar à modificação de proteínas ligadas à célula ou proteínas solúveis. (III) Conceito p-i (interação farmacológica com receptores imunes): as drogas são frequentemente elaboradas com a finalidade de se ligarem a proteínas ou enzimas e bloquear sua função. Algumas drogas podem iniciar uma ligação também com alguns receptores disponíveis nas células T. Sob certas condições, essa interação droga-TCR pode levar ao estímulo de células T. Uma vez que a droga esteja inerte, para completa estimulação do linfócito T, uma interação do TCR com o MHC se faz necessária. Esse tipo de estimulação por droga resulta em estímulo exclusivo às células T. Adaptado de: Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. In: Pichler WJ (ed.). Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p. 168-89.

Tabela 1 Fatores genéticos de risco para reações adversas às drogas

População	Predisposição genética	Tipo de reação
Moçambique	Mais comum em negros (18%) do que nos não negros (3,2%)	Relato espontâneo de alergia à cloroquina
Australianos	HLA-B*5701, HLA-DR7 e HLA-DQ3	Hipersensibilidade ao abacavir
Australianos	HLA-B*5701 e polimorfismo haplotípico de alelos Hsp70-Hom M493T dentro da região do promotor do TNF (TNF α -238 ^a)	Hipersensibilidade ao abacavir
Estados Unidos	HLA-B*5701	Hipersensibilidade ao abacavir
Inglêses	Variantes do gene da HSP70	SSJ-NET induzida pela carbamazepina
Chineses	HLA* 1502	SSJ-NET induzida pela carbamazepina
Japoneses	Polimorfismo no promotor – 1993T>C no gene TBX21, codificador do T-bet	Asma induzida pelo AAS
Coreanos	Alelos HLA DRB1* e DQB1* 0609, polimorfismo no promotor do ALOX5 (-1708 ^a >G), CysLTR1 (-634C>T) e no Fc ϵ RI α (-1344C>T, -95T>C)	Urticária/angioedema induzidos pelo AAS
Europeus ^a	Alelos HLA-B*5801	SSJ/NET por alopurinol
Chineses ^b	HLA-B*1502	SSJ/NET por carbamazepina, fenitoína e lamotrigina

AAS: ácido acetilsalicílico; CysLTR1: receptor 1 do cisteinil leucotrieno; Fc ϵ RI α : receptor de alta afinidade da IgE cadeia alfa; SST/NET: síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. Adaptado de: Pichler WJ (ed.). Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p. 2-17.

^a Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics. 2008;18(2):99-107.

^b Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. Epilepsia. 2007;48(5):1015-8.

Tabela 2 Suscetibilidade genética à reação de hipersensibilidade às drogas, fenótipo e etnia

Droga (população)	SSJ/NET	DRESS	EMP	Referências
Carbamazepina (chineses han – Taiwan)	HLA-B*1502 (Pc $3,1 \times 10^{-27}$ a $1,6 \times 10^{-41}$; OR 1,37-2,504)	rs 2894342 do gene motilin (Pc 0,0064; OR 7,1)	HLA-A*3101 (Pc $2,2 \times 10^{-3}$; OR 17,5)	– Nature. 2004;428:486. – Pharmacogenet Genomics. 2006;16:297-306.
Carbamazepina (caucasianos europeus)	Associação fraca com B44. Sem associação com HLA-B*1502	Haplótipos TNF-308-DR3-DQ2 (Pc 0,02; OR 3,2)	Desconhecido	– Pharmacogenomics J. 2006;6:265-8. – Neurology. 2001;56:890-6. – Pharmacogenomics. 2006;7:813-8.
Carbamazepina (sudeste da Ásia)	HLA-B*1502	Desconhecido	Desconhecido	– Pharmacogenomics J. 2006;6:265-8.
Alopurinol (chineses han – Taiwan e caucasianos europeus)	Chineses: HLA-B*5801 (Pc $4,7 \times 10^{-24}$ OR 580,3) Europeus: HLA-B*5801 (P 10^{-6} OR 80)		Desconhecido	– Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:4134-9. – Pharmacogenet Genomics. 2008;18:99-107.
Alopurinol (chineses han – Singapura)	HLA-B17/BW58 (Pc $2,9 \times 10^{-9}$ RR 46,3)			– Dermatologica. 1989;179:32-3.
Abacavir (caucasianos)		HLA-B*5701 (Pc $5,2 \times 10^{-20}$ OR 960)		– Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:4180-5.
Abacavir (hispânicos ou africanos)		Sem associação com o HLA-B*5701		– Pharmacogenomics J. 2004;5:203-11.
Nevirapina		HLA-DRB*0101 (Austrália)	HLA-B*3505 em tailandeses (P = 0,00017; OR 49,15)	– AIDS. 2005;19:97-9. – Pharmacogenet Genomics. 2010;19:139-42.

Adaptado de: Hung S-I, et al. Genetic of drug hypersensitivity in Han Chinese. In: Pichler WJ. Drug hypersensitivity. 2007.

tos reativos quimicamente instáveis¹². Havendo um desequilíbrio entre a taxa de formação desses metabólitos e a capacidade das enzimas de detoxificá-los, esses compostos têm a capacidade de estabelecer uma ligação covalente com macromoléculas das células, o que pode conduzir a três consequências:¹²

1. Morte celular.
2. Mutações por interações com ácidos nucleicos.
3. Agir como haptenos e desencadear uma resposta imunológica.

Este conceito encontra-se representado na Figura 5.

Como exemplos, podemos citar: agranulocitose, anemia aplástica, carcinogênese, hipersensibilidade à droga e lúpus induzido por droga, entre outros.

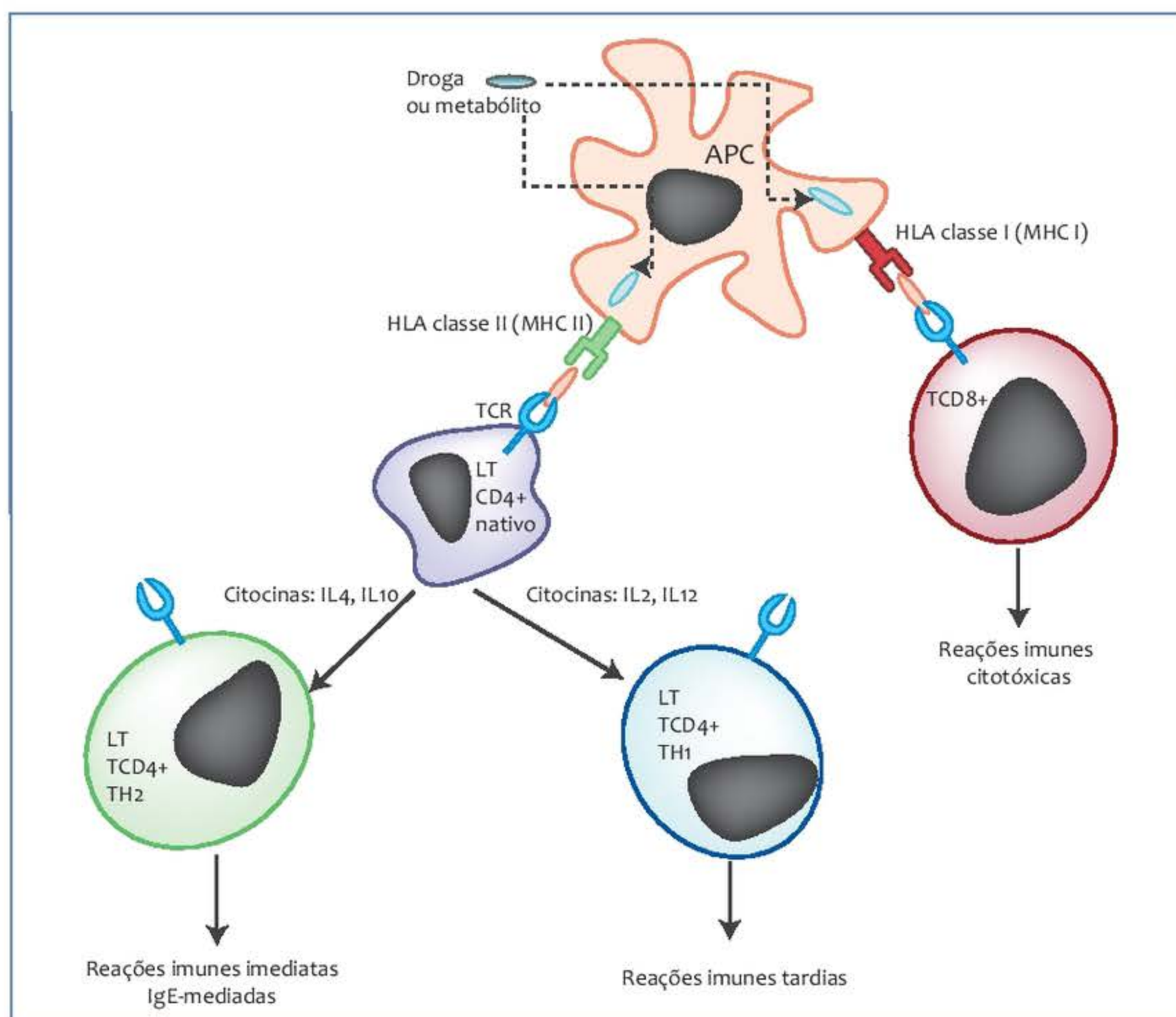
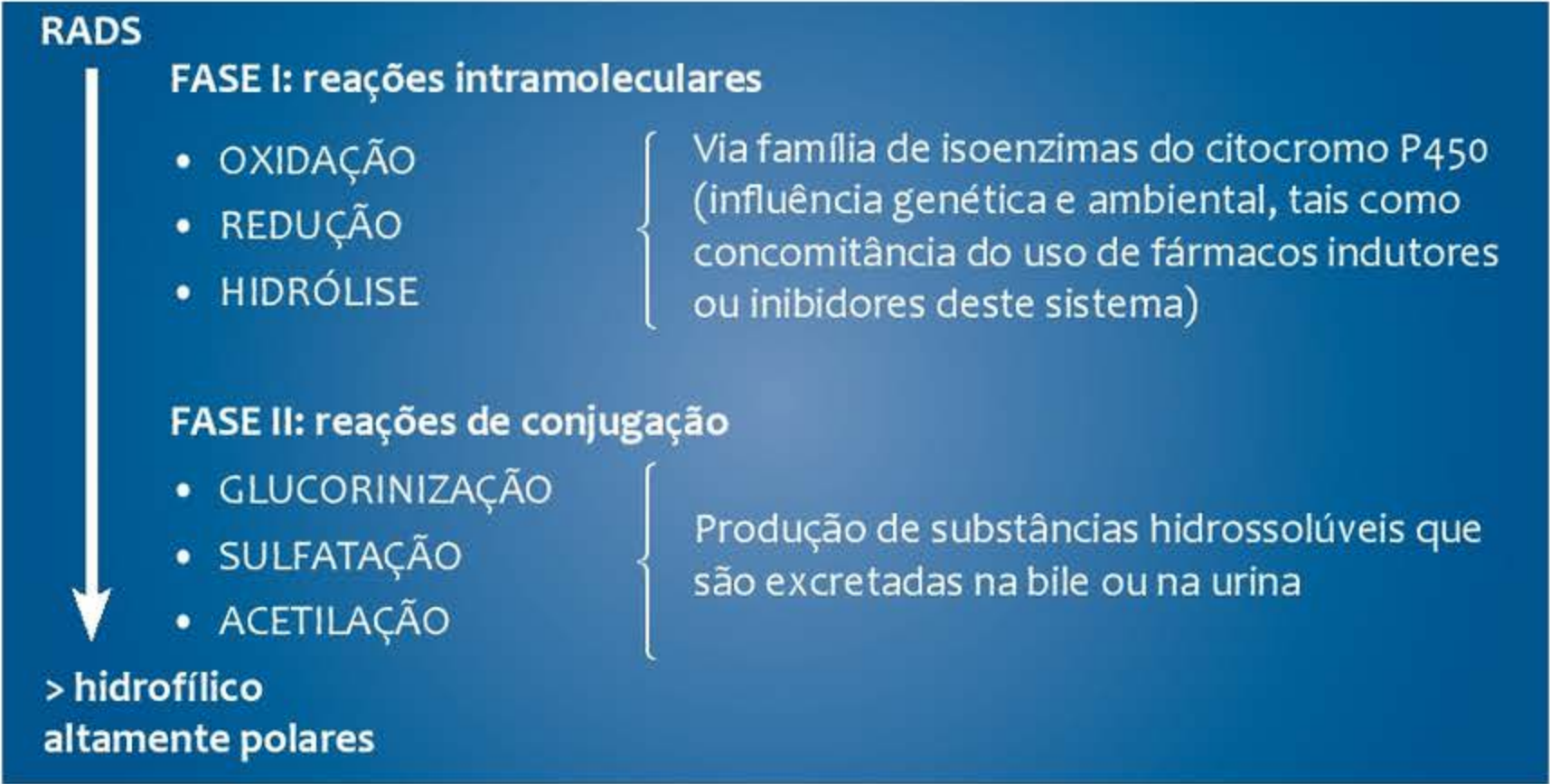


Figura 3 HLA e apresentação de drogas ao sistema imune.



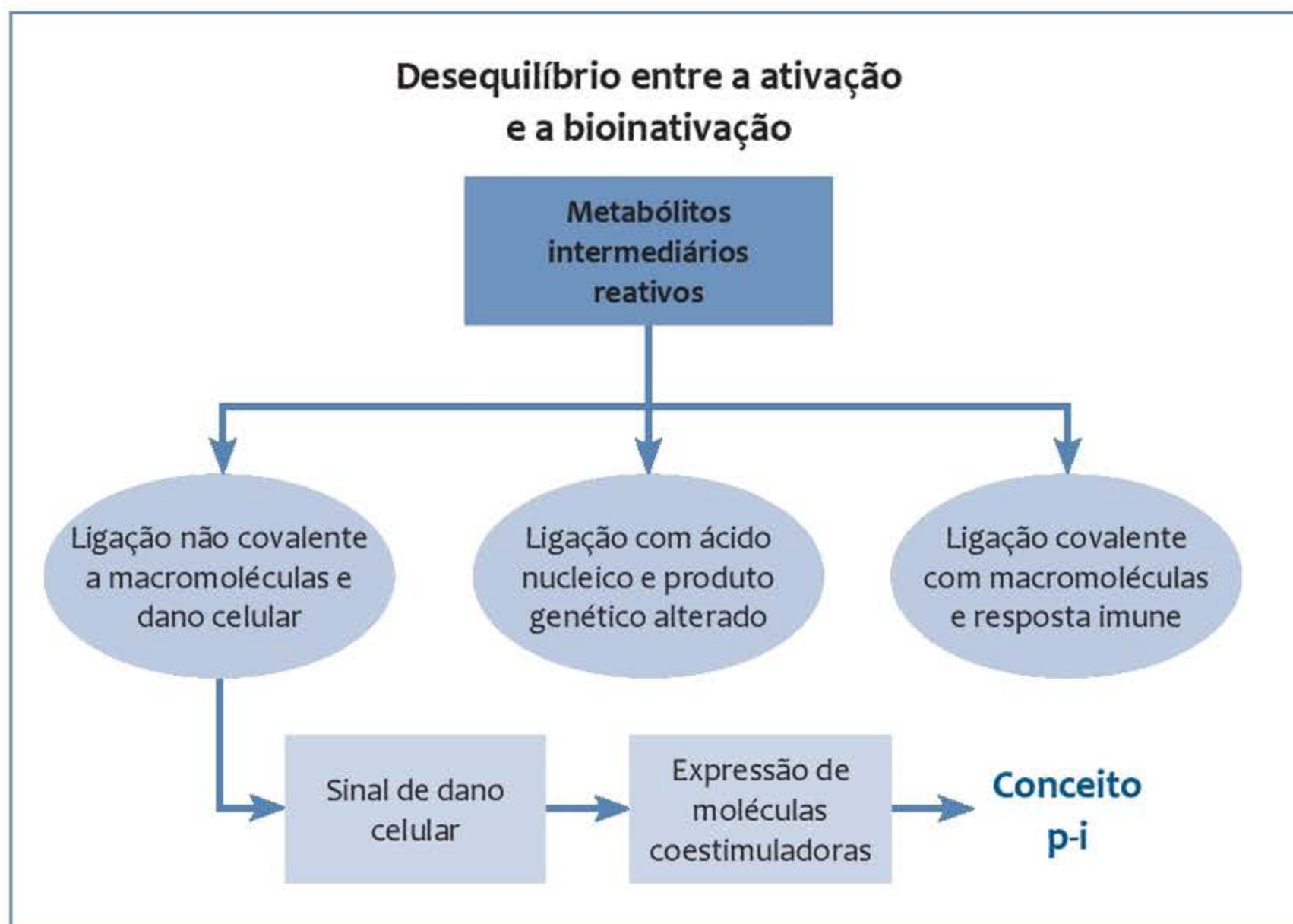


Figura 5 Possibilidades de eventos após exposição a drogas.

Por outro lado, algumas drogas são capazes de ligar-se a proteínas do plasma, como, por exemplo, penicilinas e compostos sulfidril, como a D-penicilamina e o captopril, formando um conjugado que pode ser reconhecido como um antígeno convencional pelas células apresentadoras de antígeno (APC), levando à ativação das células T e/ou B, ocasionando fenômenos imunológicos específicos^{12,13}.

De outra forma, a droga ou seus metabólitos podem se ligar a moléculas importantes ao reconhecimento imune, como a conjugação de uma droga ao receptor da célula T (TCR), ao MHC de classe I ou II, ou aos receptores das células NK, podem levar a um reconhecimento imunológico alterado, o que determina uma resposta ao “próprio”, conduzindo a uma ruptura da tolerância imunológica^{12,13}.

Nas reações alérgicas à droga há um conjunto de evidências que demonstram a participação do citocromo P450 originando metabólitos, que na verdade constituem os verdadeiros responsáveis por essas reações, quando a droga atua como pró-hapteno (Figura 6)^{12,13}.

Esses aumentos de sensibilidade a metabólitos reativos parecem ser herdados. Por exemplo, a reação de hipersensibilidade a sulfa ocorre em 1 caso para cada 10.000 indivíduos da população geral expostos a ela. Os irmãos desses pacientes teriam um risco aumentado, passando para 1 a cada 4^{12,13}.

Demonstrou-se a existência de indivíduos na população que expressam um polimorfismo genético da N-acetil-transferase (NAT). Isso propicia um padrão de acetiladores lentos, o que conduz a certas reações bolhosas graves, quando expostos a certas drogas. Além disso, demonstrou-se também um polimorfismo genético nas isoenzimas do citocromo P450 e na glutathione S-transferase (GST), as quais estão sujeitas a influências externas como variações hormonais e doenças (infecções)^{12,13}.

Dados da literatura sugerem que o genótipo de acetilador lento é um fator de risco para o desenvolvimento de necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), quando exposto a sulfonamidas^{12,13}.

Contudo, a presença de um genótipo de acetilador lento não constitui um fator de risco único para a suscetibilidade a uma RAD. Esse fato é evidenciado pela observação de que metade da população norte-americana e europeia é composta por acetiladores lentos. Dessa forma, um genótipo

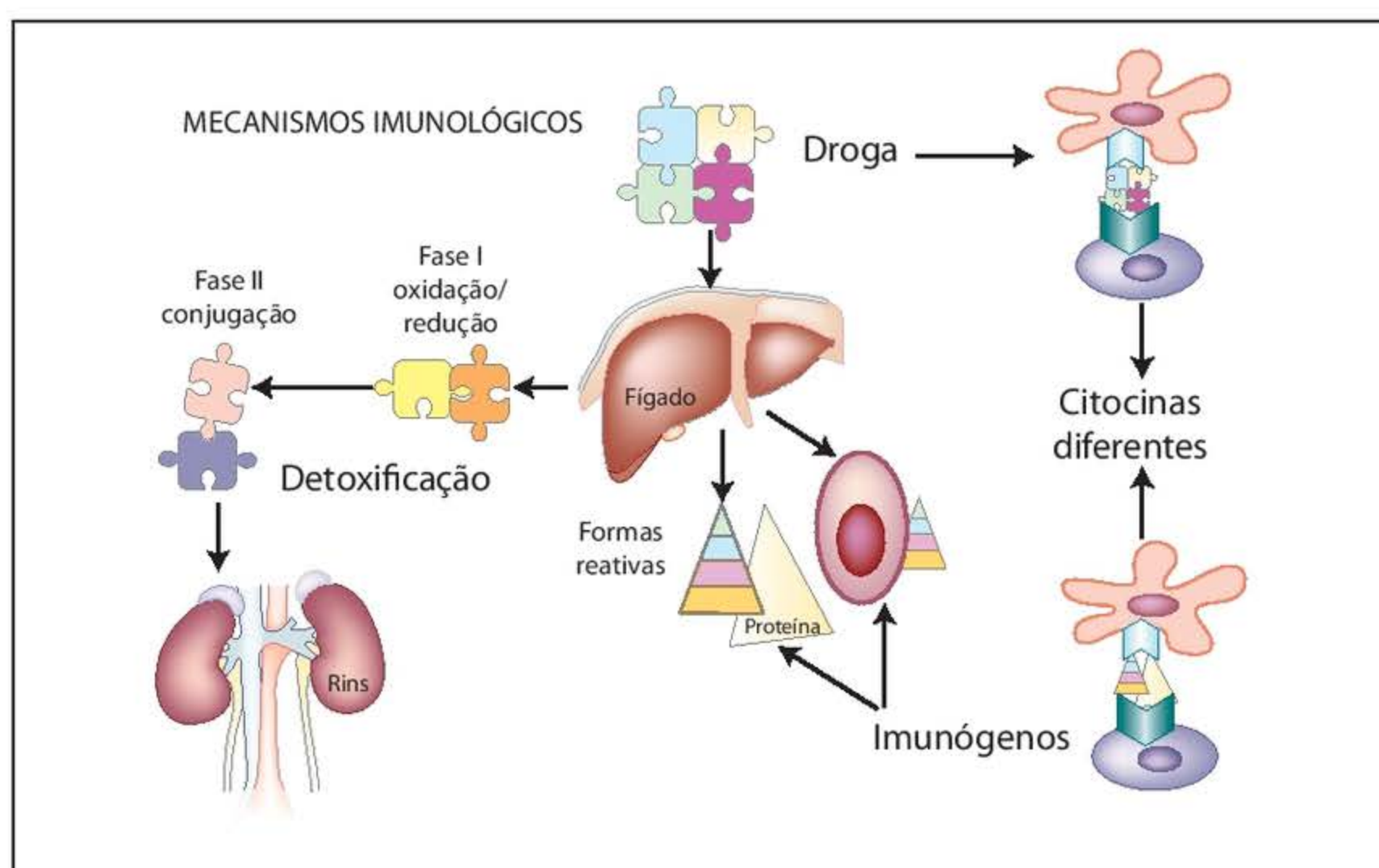


Figura 6 Droga, seu metabolismo e possíveis interações com o sistema imune.

de acetilador lento conjugado com distúrbios das isoenzimas do citocromo P450 parece conduzir a uma suscetibilidade às RAD¹².

Entre os pacientes HIV-positivos, observa-se uma alta frequência de reações adversas às sulfonamidas (57 a 83%)¹². Constatou-se um aumento de acetiladores lentos entre esses indivíduos. Além disso, a atividade das vias oxidativas encontra-se também alterada (citocromo P450) (Figura 7). Essa alteração pode ser consequência do aumento do interferon, que sabidamente inibe a síntese do citocromo P450, ou ainda do uso concomitante de outras drogas que constituem substratos da NAT2 e podem alterar o metabolismo da droga por competição¹².

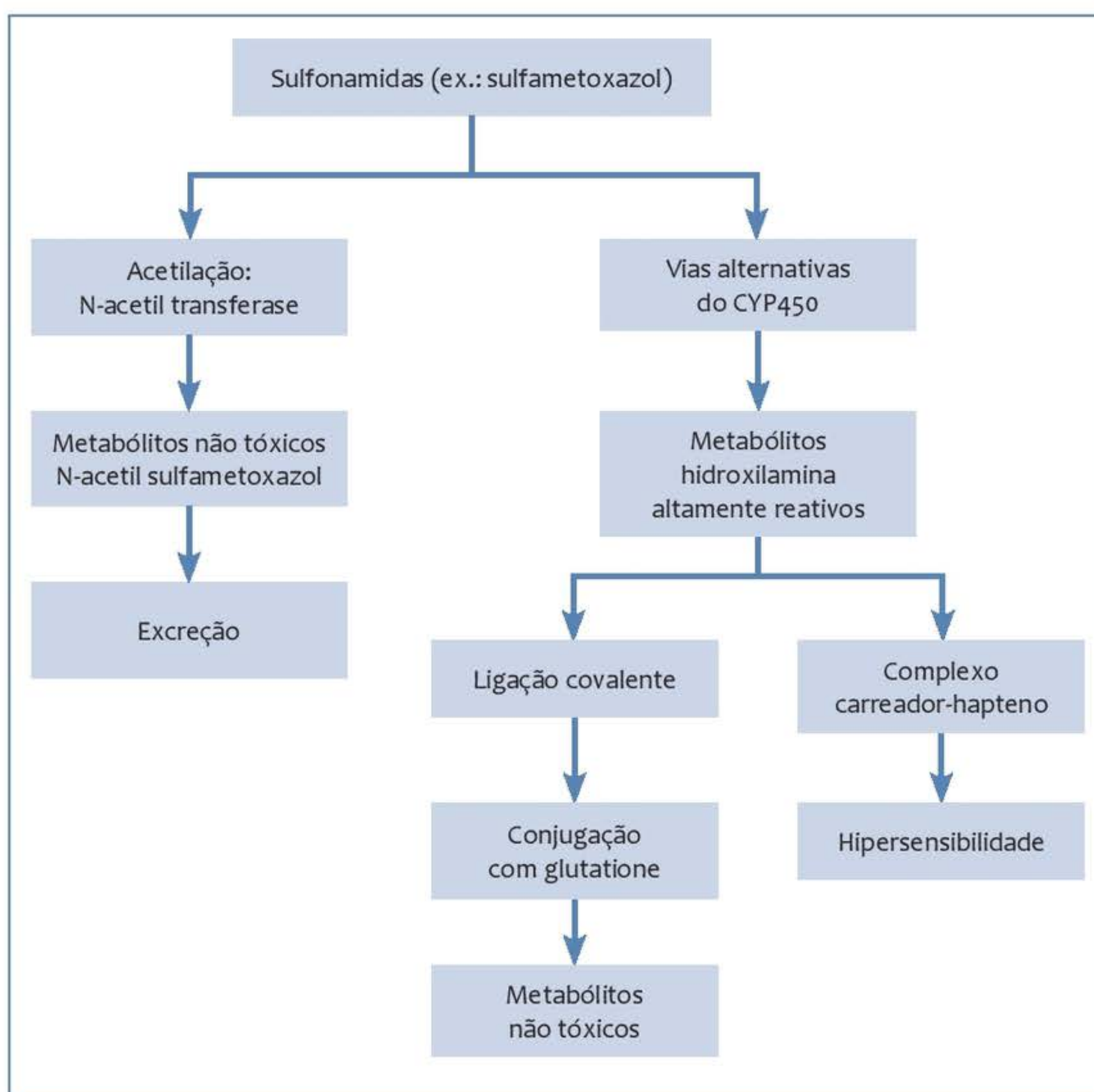


Figura 7 Hipersensibilidade às sulfonamidas. Adaptada de: Ann Allergy Asthma Immunol. 1996;77:394-400.

Somando-se a esses fatos, os pacientes infectados pelo HIV apresentam concentrações reduzidas da glutathione, o que pode comprometer a detoxificação primária dos metabólitos¹².

A pele é o maior órgão do corpo e a interface primária entre o organismo e o meio ambiente. Constitui um órgão metabolicamente ativo, contendo enzimas da fase I e II do metabolismo das drogas. É também um órgão imune, contendo células de Langerhans, linfócitos T e outras células dendríticas. Essa combinação de atividade metabólica e imunológica pode explicar parcialmente o fato da pele ser o órgão mais frequentemente afetado pelas RAD.

Pode haver um maior metabolismo das drogas na pele do que se presume e isso pode constituir um fator de contribuição importante na formação de metabólitos reativos¹².

Mecanismos imunes

As reações adversas às drogas podem ser divididas em sete tipos (Tabela 4).

As reações idiossincrásicas (tipo B) constituem a maior complicação da terapia com medicamentos, pois estão relacionadas a fatores individuais, como a droga, e por essa razão não são previsíveis, podendo ser fatais mesmo com doses mínimas da droga.

Das reações idiossincrásicas, 25 a 30% são reações alérgicas. Outras reações são as autoimunes, as reações de fotossensibilidade e as reações pseudoalérgicas (Tabela 4).

Para que existam as manifestações clínicas das RAD, é necessário que ocorram duas situações distintas:

- a)** A droga deve funcionar como um antígeno, sendo então reconhecida pelo sistema imune.
- b)** A droga interfere com mecanismos metabólicos no indivíduo, desencadeando reações semelhantes às reações imunológicas, sem que o sistema imune participe. São as denominadas reações pseudoalérgicas.

Resposta imune

Ao contrário dos alérgenos clássicos, as drogas são estruturas de baixo peso molecular, necessitando de associação com uma proteína ou peptídeo

para que sejam reconhecidas como um antígeno e possam interagir com o sistema imune¹⁵. Como visto anteriormente, dependendo do metabolismo da droga, que é extremamente polimorfo, poderemos ter vários tipos de metabólitos formados, que podem interagir ou não com o sistema imune¹³.

A droga precisa então ser processada pelas células apresentadoras de antígeno (APC), como, por exemplo, as células de Langerhans (CL)¹³. Após o processamento antigênico será então apresentada ao linfócito T (Figura 1). Uma vez que ocorra o reconhecimento antigênico, será desencadeada a resposta imunológica, semelhante a outros antígenos processados (Figura 1), podendo se desencadear um mecanismo de tolerância ou hipersensibilidade.

Os linfócitos T estão envolvidos diretamente na patogênese das RAD. Isso pode ser visto experimentalmente por testes de proliferação linfócitos *in vitro* com drogas^{13,14}. Assim, por exemplo, reações bolhosas mostram predominantemente um padrão TH1 de citocinas (IL2, IFN γ), enquanto que as reações exantematosas mostram um padrão TH2 de citocinas (IL4, IL5, IL13)¹⁴. A produção de IL5 por células T específicas leva também a infiltrados eosinofílicos. Imunologicamente, podemos observar alguns tipos de reações a drogas.

Tipos de reações cutâneas

As RAD podem ser classificadas do ponto de vista das reações de Gell & Coombs, recentemente ampliadas (Tabela 4)¹⁴.

Hoje em dia sabe-se, porém, que as drogas podem exercer mais de um mecanismo descrito nessas reações¹⁴. Assim, do ponto de vista imunológico, as RAD podem ser divididas nos subgrupos a seguir.

Reações imediatas mediadas pela IgE

Podem se apresentar com fase imediata e fase tardia.

Fase imediata

As manifestações clínicas desse tipo de reação são as anafilaxias, a urticária, o angioedema, a asma e a rinoconjuntivite¹⁴.

Os mastócitos, principalmente, bem como os basófilos desempenham um papel central na patogênese desse tipo de reação, pois possuem receptores de alta afinidade para IgE (FCR ϵ I)¹⁴. A droga ou seus metabólitos se ligam

Tabela 4 Reações de hipersensibilidade orquestradas por anticorpos (I a III) e células T (IV)

Gell & Coombs modificada	Resposta imune	Características imunopatológicas	Quadro clínico	Tipo de ligação	Tipo celular
Tipo I	IgE	Degranulação de mastócitos	Urticária e anafilaxia	Covalente	Células B e imunoglobulinas
Tipo II	IgG	Citotoxicidade celular mediada por anticorpos (ADCC)	Discrasias sanguíneas	Covalente	Células B e imunoglobulinas
Tipo III	IgG e complemento	Deposição de imunocomplexos	Vasculite	Covalente	Células B e imunoglobulinas
Tipo IVa	Células Th1 (IFN- γ)	Ativação de monócitos	Eczema	Covalente e não covalente	Células T
Tipo IVb	Células Th2 (IL-5 e IL-4)	Inflamação eosinofílica	Exantema máculo-papuloso e bolhoso	Covalente e não covalente	Células T
Tipo IVc	Células T e apoptose (granulisina, perforina e granzima)	Morte celular por CD4 e CD8	Exantema máculo-papuloso, bolhoso e pustuloso	Covalente e não covalente	Células T
Tipo IVd	Células T (IL-8)	Ativação e recrutamento de neutrófilos	Pustulose exantemática generalizada aguda	Covalente e não covalente	Células T

a duas moléculas de IgE ligadas ao mastócito, desencadeando a liberação de grânulos ricos em enzimas, histamina, mediadores quimiotáticos para neutrófilos e eosinófilos, além de mediadores derivados do ácido araquidônico. As drogas mais comuns que desencadeiam esse mecanismo são: betalactâmicos, pirazolonas, sulfonamidas e proteínas heterólogas como a protamina.

Fase tardia

Estas reações geralmente ocorrem várias horas ou até vários dias após o uso da droga¹⁴. São exemplos de manifestações desse tipo de reação as vasculites, as púrpuras pigmentosas, o eritema nodoso e a doença do soro¹⁴. A patogênese desse tipo de reação é a formação de imunocomplexos levando à ativação do complemento ou ocasionando a ligação de anticorpos às células que contenham o antígeno (droga), desencadeando por sua vez eventos citotóxicos¹⁴.

Nesse grupo estão também os eventos tardios mediados pela IgE, chamados de *reação tardia mediada pela IgE* e que têm um interesse particular, já que são caracterizados por sintomas semelhantes à reação imediata (urticária, angioedema, choque anafilático), porém ocorrem tardiamente. Esse tipo de reação é causado principalmente por basófilos, pois todos os mediadores da reação imediata são encontrados, à exceção da prostaglandina D₂, que é um produto de mastócitos.

Os agentes causais desse tipo de desordem somente são confirmados em cerca de 10% dos casos, porém podem ser observadas essas reações com penicilinas, sulfonamidas, pirazolonas e contraceptivos.

Reações retardadas

O protótipo clássico desse tipo de reação é a dermatite de contato. Interferem nesse tipo de reação a droga utilizada, o veículo, a área acometida e a presença de solução de continuidade na pele. Outros tipos são os exantemas morbiliformes e o eritema multiforme.

Nessas reações há a presença de linfócitos TCD8⁺ no local, com secreção de citocinas de padrão TH1, havendo então a ativação de macrófagos

e de linfócitos T citotóxicos¹⁴. Nos exantemas pode-se observar a presença de ICAM 1 nos queratinócitos e células endoteliais nas lesões.

As drogas que mais frequentemente levam a esse tipo de reação são os antibióticos betalactâmicos.

Referências bibliográficas

1. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler WJ (ed.). Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p. 2-17.
2. Seidel-Guyenot W, Perschon S, Dechant N, Alt R, Knop J, Steinbrink K. Low zone tolerance induced by systemic application of allergens inhibits Tc1-mediated skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1170-7.
3. Juan WH, Yang LC, Hong HS. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical lindane. *Dermatology*. 2004;209(3):239-40.
4. McIlwain M, Primosch R, Bimstein E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report. *Pediatr Dent*. 2004;26(4):359-61.
5. Barranco P, López-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 4):61-2.
6. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45(3):236-9.
7. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(2):185-8.
8. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1670-4.
9. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1166-70.
10. Mizukawa Y, Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci*. 2000;22(3):169-80.
11. Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(1):80-5.
12. Shapiro LE, Shear NH. Mechanisms of drug reaction the metabolic track. *Sem Cutan Med Surg*. 1996;15:217-27.
13. Gruchalla R. Advances in allergic diseases: An update for the new millennium. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:s637-44.
14. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(7):989-99.

Manifestações mucocutâneas clássicas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

A pele é um dos órgãos mais frequentemente acometidos pelas reações adversas às drogas. Múltiplos padrões de manifestações mucocutâneas podem ser observados e uma mesma droga pode determinar vários padrões diferentes em pacientes distintos, ou em tempos diferentes¹. As erupções mais comuns são os exantemas e, em seguida, a urticária aguda medicamentosa.

As principais alterações da cutis e da mucosa que ocorrem nas reações adversas às drogas estão listadas na Tabela 1. Convém lembrar que potencialmente qualquer droga pode causar qualquer tipo de lesão. Além disso, outras entidades nosológicas que não reação cutânea adversa a drogas podem causar quadros dermatológicos semelhantes aos aqui apresentados e devem sempre fazer parte da diagnose diferencial das reações adversas a drogas.

Uma forma de classificar as reações cutâneas adversas às drogas é em relação à sua evolução temporal, em agudas e crônicas (Tabela 2).

Na Tabela 3 estão resumidos alguns aspectos referentes às características das erupções medicamentosas clássicas.

Tabela 1 Classificação morfológica das reações adversas medicamentosas

– Exantemas
– Urticária/angioedema
– Erupção fixa medicamentosa
– Erupções liquenoides
– Prurido
– Erupções eczematosas
– Erupções psoriasiformes
– Erupções pitiriasiformes
– Erupções acneiformes
– Erupções mucosas
– Erupções fotoinduzidas
– Vasculites
– Eritema polimorfo
– Eritema nodoso
– Lúpus eritematoso cutâneo
– Erupções graves

Tabela 2 Evolução temporal das reações cutâneas adversas às drogas

Agudas	Crônicas
Exantemas	Discromias
Urticária e/ou angioedema	Erupções vesicobolhosas autoimunes desencadeadas por drogas
Fotossensibilidade	Erupções liquenoides à droga
Vasculite	Dermatite granulomatosa intersticial induzida por droga
Necrose cutânea por anticoagulante	Pseudolinfoma por droga
Pustulose exantemática generalizada aguda	Lúpus induzido por droga
Síndrome de Stevens-Johnson/necrose epidérmica tóxica	Pseudoporfiria
Síndrome DRESS	Fibrose sistêmica nefrogênica
Erupção fixa medicamentosa	Erupções acneiformes
Eritema polimorfo	Eritema nodoso

Tabela 3 Sinopse das principais reações cutâneas adversas a drogas e seu início, quadro e considerações especiais

Aspectos	Urticária por droga	Erupção fixa medicamentosa	Fotosensibilidade	Eritema polimorfo	Síndrome do babuíno (SDRIFE)
Início	Minutos a 2 semanas	1 a 2 semanas até alguns meses	Horas a 1 ou 2 semanas	1 a 2 semanas até alguns meses	1 a 2 semanas até alguns meses
Apresentação clínica	Urticárias e angioedema	Lesões numulares eritematosas com vesícula ou bolha central, que na resolução tornam-se castanho-acinzentadas. Pode ser lesão única que recidiva no mesmo local a cada reexposição ao agente ou se didssemina	Fototoxicidade: simula queimadura solar nas áreas fotoexpostas do corpo (face, laterais do pescoço, área do decote e antebraços). Fotoalergia: simula eczema, com eritema, descamação e crostas, inicialmente nas áreas fotoexpostas e posteriormente nas áreas cobertas pela roupa	Lesões em alvo típico nas extremidades da face e do dorso superior	Erupção eritemato-papulosa, muito pruriginosa e que acomete particularmente as nádegas, virilhas e coxas
Biópsia da pele	Edema da derme e/ou do subcutâneo	Dermatite de interface dermo-epidérmica e derrame pigmentar proeminente	Desde vasodilatação e edema da derme até quadro eczematoso com espongiose, paraqueratose	Infiltrado perivascular na derme de mononucleares, edema da derme papilar, vesículas e bolha, além da necrose de queratinócitos	Quadro eczematoso
Mortalidade	Quando IgE-mediada, em torno de 2,5% (anafilaxia)	Geralmente ausente	Geralmente ausente	Geralmente ausente	Geralmente ausente

clínico, histopatologia, mortalidade, tratamento, diagnose diferencial, agentes causais

Pustulose exantemática generalizada aguda	Erupção liquenoide	Exantema medicamentoso	Síndrome DRESS	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica
2 a 3 dias a 2 semanas	1 a 2 semanas até alguns meses	1 a 2 semanas	2 a 8 semanas	1 dia a 3 semanas
Febre e erupção pustulosa, com pústulas diminutas, não foliculares e estéreis sobre base de eritema inicialmente nas grandes flexuras do corpo e na face, havendo posteriormente disseminação pelo tronco e extremidades superiores	Topografia habitual do líquen plano. Surgem elementos papulosos achatados, eritemato-violáceos que atingem o tronco e as extremidades e raramente as mucosas	Ausência de acometimento mucoso, máculas e pápulas eritematosas no tronco e nas extremidades. Pode haver febre e eosinofilia periférica	Ausência de acometimento mucoso, pápulas e máculas constituindo um exantema, edema facial, febre, eosinofilia periférica, linfocitose atípica, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, icterícia, miocardite, pneumonite, nefrite, tireoidite	Acometimento das membranas mucosas, pródromo de mal-estar, náusea, cefaleia, artralgias, mialgias e dolorimento cutâneo. Exantema pode preceder a erupção de eritema difuso com ou sem máculas purpúricas, vesículas, bolhas e destacamento da epiderme que deixa a derme desnuda e sangrante. Quando o destacamento epidérmico é menor que 10% da área de superfície corporal, é classificado como síndrome de Stevens-Johnson; entre 10 e 30%, superposição de SSJ e NET e acima de 30% denomina-se NET. Febre, hipotensão, insuficiência renal aguda pré-renal, broncopneumonia e sepse são frequentes
Pústulas espongiformes intraepidérmicas e infiltração perivascular na derme de neutrófilos e eosinófilos. Eventualmente há vasculite na derme	Dermatite de interface com eosinófilos na derme	Linfócitos perivasculares e eosinófilos na derme. Alterações vacuolares na camada basal da epiderme mais ou menos pronunciadas	Dermatite de interface com eosinófilos na derme, linfócitos perivasculares	Necrose da epiderme, inflamação mínima ou ausente e necrose do epitélio mucoso
Geralmente ausente	Geralmente ausente	Geralmente ausente	Até 10% dos doentes	SSJ: mortalidade 1-5%, NET: mortalidade 30-50%

continua

Tabela 3 Sinopse das principais reações cutâneas adversas a drogas e seu início, quadro e considerações especiais (Continuação)

Aspectos	Urticária por droga	Erupção fixa medicamentosa	Fotosensibilidade	Eritema polimorfo	Síndrome do babuíno (SDRIFE)
Tratamento	Retirada do agente, corticosteroide oral ou sistêmicos e anti-histamínico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico
Diagnóstico diferencial	Exantemas figurados, urticária, vasculite	Eczema numular, eritema polimorfo, queimadura	Queimadura solar, pelagra, eczema de contato	Urticária, eczema numular, pênfigo, dermatite herpetiforme, penfigoide	Exantemas figurados, urticária e eczema de contato
Agentes causais	IgE-mediada: sulfas e penicilinas; outros anti-inflamatórios não hormonais	Mais comuns: dipirona, salicilatos, fenilbutazona, meprobamato, tetraciclina, anovulatórios, barbitúricos, sulfas, femolftaleína, dacarbazina, hidroxiureia, paclitaxel	Fototóxicas: psoralênicos, clorpromazina, tetraciclina, ácido nalidíxico, piroxicam e amiodarona. Fotoalérgicas: clorpromazina, tiazídicos, griseofulvina, naproxeno, flutamida, tegafur, sulfas	Analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais, barbitúricos, antibióticos e sulfas	Mercuriais e níquel, além de amoxicilina, heparina, aminofilina, pseudofedrina, terbinafina e imunoglobulinas
Considerações especiais					

Adaptado de: Cotliar J.²

clínico, histopatologia, mortalidade, tratamento, diagnose diferencial, agentes causais

Pustulose exantemática generalizada aguda	Erupção liquenoide	Exantema medicamentoso	Síndrome DRESS	Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica
Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico e anti-histamínico	Afastamento do agente causal e corticosteroide sistêmico (prednisolona 0,5 a 1 mg/kg/dia por 6 a 8 semanas)	Retirada das drogas ofensoras e medidas de suporte, sendo obrigatória a transferência a UTI ou unidade de queimados
Psoríase pustulosa, impetigo, NET	Líquen plano, sífilis, prurigo simples	Exantemas infecciosos, doenças do tecido conectivo, doença enxerto-versus-hospedeiro	Erupção a droga tipo exantema, síndrome da mononucleose infecciosa, doença de Still do adulto	Síndrome da pele escaldada estafilocócica, doença enxerto-versus-hospedeiro, pênfigos, PEGA, erupção fixa medicamentosa bolhosa generalizada
Antibióticos betalactâmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, terbinafina, bamifilina, metronidazol, nistatina e isoniazida	Cloroquina, betabloqueadores, sais de ouro, bleomicina, captopril, carbamazepina, hidroclorotiazida, tetracilinas, dapsona, naproxeno, hidantoína e estreptomicina	Antibióticos betalactâmicos, sulfas, anti-inflamatórios não hormonais	Anticonvulsivantes aromáticos, dapsona, alopurinol, talidomida, lamotrigina, abacavir	Sulfas, anticonvulsivantes, antibióticos betalactâmicos, dipirona, anti-inflamatórios não hormonais, alopurinol, nevirapina
		Testes de contato com a droga fora do período gestacional	Quando possível, solicitar sorologia para citomegalovirose, herpes-vírus tipos 6 e 7, vírus de Epstein-Barr	A SSJ e a NET são mais prevalentes entre os pacientes HIV-positivos

Referências bibliográficas

1. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C. Reações adversas a drogas. In: Belda Jr, Di Chiacchio N, Criado PR (eds.). Tratado de dermatologia. v. 1. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2010. p. 583-666.
2. Cotliar J. Approach to the patient with a suspected drug eruption. Sem Cut Med Surg. 2007;26:147-54.

Manifestações mucocutâneas de menor gravidade

Prurido

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

O prurido é definido como uma sensação incômoda que leva ao ato de coçagem intensa¹. O prurido temporalmente pode ser classificado em agudo (< 6 meses de instalação) ou crônico (> 6 meses de instalação). O prurido crônico é o sintoma mais comum na dermatologia e pode ocorrer com ou sem lesões cutâneas visíveis (perceptíveis a olho nu)². Inúmeras doenças cutâneas e sistêmicas podem determinar prurido e diferentes mecanismos são propostos para explicar sua origem².

A prevalência do prurido induzido por droga (PID) não é bem documentada na literatura². Em um extenso estudo epidemiológico entre pacientes hospitalizados, a presença de prurido sem lesões cutâneas concomitantes concorreu para 5% das reações adversas após o uso de medicamentos³. No entanto, esses dados dificilmente podem ser extrapolados para drogas prescritas ambulatorialmente². As drogas mais comumente relacionadas e estudadas em relação ao prurido são os antimaláricos, os opioides e a hidroxietilamida². Na prática, é muito difícil distinguir entre um quadro de PID “puro” de um prurido que é manifestação sintomática que acompanha uma erupção (por exemplo, urticária induzida por droga ou erupção liquenoide)².

O PID pode ser agudo ou crônico, surgir com a primeira administração da droga ou após um tempo prolongado de uso, pode ser localizado ou generalizado, pode remitir rapidamente após a retirada da droga ou persistir por meses ou anos após sua suspensão².

A patogênese do PID depende da droga em questão, podendo ser²: (i) secundária às lesões cutâneas induzidas pela droga; (ii) por dano colestático; (iii) por xerose cutânea; (iv) por fototoxicidade; (v) por alteração neurológica; ou (vi) por mecanismo desconhecido.

Há vários grupos de PID, os quais estão resumidos na Tabela 1, classificados em relação à sua evolução temporal. Na Tabela 2 podemos consultar as drogas que induzem prurido, seu possível mecanismo e sua frequência estimada. A Tabela 3 resume o tratamento proposto para os casos de prurido induzido por droga que persiste após a retirada do medicamento.

O prurido pode ser a manifestação isolada nos casos de reações a ouro, sulfonamidas, contraceptivos orais, opiáceos, AAS e niacina⁴. Costuma acompanhar a maioria dos outros tipos de reações cutâneas. O vício pela heroína causa prurido generalizado, muitas vezes confundido com escabiose e pediculose.

Clinicamente o paciente em geral não apresenta lesão cutânea na maioria dos pruridos induzidos por drogas, podendo apenas apresentar escoriações e às vezes pápulas eritematosas, as quais podem ser confundidas com escabiose.

Tabela 1 Prurido induzido por droga sem erupção cutânea²

	Prurido agudo (< 6 semanas de duração)	Prurido crônico (> 6 semanas de duração)
Características	Alívio espontâneo com a interrupção do uso da droga.	Sem resolução espontânea com a interrupção do uso da droga. Grupo I: mecanismo patogênico desconhecido. Relação nítida entre o início do uso da droga e o início do prurido. Grupo II: ausência de hipótese para o mecanismo patogênico. Início tardio do prurido.
Exemplos	(i) Prurido induzido por opioides (ocorre em 60-90% dos doentes sob uso intraespinal de drogas como morfina, sufentanil, fentanil e butorfanol, e se inicia 6 a 12 horas após a administração). (ii) Cloroquina: 55-90% dos pacientes (em geral de etnia negra).	Grupo I: prurido induzido pela hidroxietilamida. Começa 3 semanas após infusão com dose superior a 200 g. Prurido generalizado, grave e intratável, com duração superior a 15 meses. Grupo II: em geral, induzido por glimepirida (< 1% dos doentes).

Tabela 2 Prurido induzido por drogas de diferentes grupos medicamentosos, possíveis mecanismos patogênicos e frequência estimada de ocorrência²

Grupo medicamentoso	Exemplos	Possível mecanismo patogênico	Frequência estimada do prurido com o uso da droga
Drogas anti-hipertensivas	Inibidores da ECA	↑ nos níveis da bradicinina ou dano colestático ou secundário às lesões cutâneas	1-15%
	Antagonistas da angiotensina II (sartanas)	Dano colestático	Relatos de casos
	Betabloqueadores	Secundário às lesões cutâneas	Frequente, se uso por via transdérmica
	Bloqueadores dos canais de cálcio	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	< 2%
		Dano colestático	Relatos de casos
	Metildopa	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	< 2%
	Sildenafil	Dano colestático	Relatos de casos
Drogas antiarrítmicas	Amiodarona	Dano colestático	Relatos de casos
Anticoagulantes	Ticlopidina	Dano colestático	Relatos de casos
	Heparinas fracionadas	Reação do tipo urticária	Relatos de casos
Antidiabéticos	Biguanidas	Dano colestático	Relatos de casos
	Derivados das sulfonilureias	Desconhecido	< 5%
Agentes hipolipêmicos	Estatinas	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	16%
Antibióticos e quimioterápicos	Penicilinas	Dano colestático ou secundário às lesões cutâneas	2-20%
	Cefalosporinas	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	< 2%
Antibióticos e quimioterápicos	Macrolídeos	Dano colestático ou secundário às lesões cutâneas	< 0,3%

Continua

Tabela 2 Prurido induzido por drogas de diferentes grupos medicamentosos, possíveis mecanismos patogênicos e frequência estimada de ocorrência² (cont.)

Grupo medicamentoso	Exemplos	Possível mecanismo patogênico	Frequência estimada do prurido com o uso da droga
Antibióticos e quimioterápicos	Carbapenens	Dano colestático	Raro
	Monobactams	Secundário às lesões cutâneas	Raro
	Quinolonas	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	1-4%
	Tetraciclinas	Dano colestático ou desconhecido	1-2%
	Lincosamidas	Dano colestático ou secundário às lesões cutâneas	Raro
	Estreptograminas	Secundário às lesões cutâneas	2,5%
	Metronidazol	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	< 5%
	Rifampicina	Desconhecido	Relato de caso
	Tianfenicol	Desconhecido	< 0,1%
	Sulfametoxazol-trimetropim	Secundário às lesões cutâneas	2-10%
		Dano colestático	2-10%
	Antimaláricos	Desconhecido, porém fundo genético presente na liberação de histamina ou ativação de receptores μ	Cerca de 60-70% dos afro-americanos e incomum em caucasianos e asiáticos
Drogas psicotrópicas	Antidepressivos tricíclicos	Dano colestático	Raro
	Inibidores seletivos da receptação da serotonina	Ativação dos receptores periféricos da serotonina ou secundário às lesões cutâneas	Raro
	Neurolépticos	Dano colestático	Raro
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, oxicarbazepina, topiramato, fenitoína e fosfenitoína	Secundário às lesões cutâneas e reações verdadeiramente alérgicas	Raro

Continua

Tabela 2 Prurido induzido por drogas de diferentes grupos medicamentosos, possíveis mecanismos patogênicos e frequência estimada de ocorrência² (cont.)

Grupo medicamentoso	Exemplos	Possível mecanismo patogênico	Frequência estimada do prurido com o uso da droga
Citostáticos	Clorambucil	Secundário às lesões cutâneas	Relatos de caso
	Paclitaxel	Secundário às lesões cutâneas ou desconhecido	10-14%
	Tamoxifeno	Sebastase/xerose	3-5%
Citocinas, fatores de crescimento e anticorpos monoclonais	Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)	Desconhecido	Comum
	Interleucina-2	Efeito pruridogênico direto	Muito comum
	Matuzumab	Desconhecido	< 10%
	Lapatinib	Desconhecido ou reação do tipo urticária	3%
Expansores do plasma	Hidroxietilamida (HES)	Deposição da HES nos nervos periféricos ou nas células de Schwann dos nervos cutâneos	12,6-54%
Outros	Agentes antitireoidianos	Dano colestático	Raro
	Anti-inflamatórios não hormonais	↓ síntese de leucotrienos	1-7%
	Hormônios sexuais	Dano colestático	Raro
	Opioides	Centralmente mediado via receptores opioides μ	2-100%
	Corticosteroides	Dano colestático	Muito raro
	Inibidores da xantina oxidase	Secundário às lesões cutâneas	0,8-2,1%

Tabela 3 Tratamento proposto do prurido induzido por droga, especialmente quando refratário após a retirada da droga²

Tipo de prurido	Tratamento de primeira linha	Tratamento de segunda linha	Tratamento de terceira linha
Induzido por cloroquina	Anti-histamínicos sedantes	Antagonistas dos receptores μ (naltrexone)	Prednisolona (10 mg) Niacina (50 mg)
Induzido por opioide	Naloxano, naltrexone ou nalbufina 40 mg em bolus intravenoso (agonista parcial do receptor κ)	Antagonista do receptor da dopamina (D2) (droperidol, alizaprida)	Antagonistas da serotonina (ondansetrom, dolasetrom) Anti-histamínicos sedantes Inibidores da ciclooxigenase 1 (tenoxicam, diclofenaco)
Induzido por hidroxietilamida (HES)	Antagonistas dos receptores μ (naltrexone)	Fototerapia	Capsaicina tópica
Prurido secundário a doença colestática	Ácido ursodesoxicólico ou rifampicina	Colestiramina	Antagonistas dos receptores μ (naloxano, naltrexone) ou sertralina
Outros tipos de prurido induzido por droga	Altas doses de anti-histamínicos	Antagonistas dos receptores μ	Gabapentina, paroxetina ou amitriptilina

O tratamento, em geral, consiste na retirada da droga e no uso de anti-histamínicos, por inibirem não só o prurido mediado pela histamina, como também por outros mediadores, especialmente os de segunda geração. Deve-se observar que o prurido pode persistir até por 2 semanas após a retirada da droga, ou em alguns casos já citados, por meses ou anos.

Referências bibliográficas

1. Ständer S, Streit M, Darsow U, Niemeier V, Vogelgsang M, Ständer H, et al. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4:350-70.

2. Reich A, Stander S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. Act Derm Venereol (Stock). 2009;89:236-44.

3. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975-1982. J Am Med Assoc. 1986;256:3358-63.

4. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Novel agents for intractable itch. Skin Therapy Lett. 2008;13(1):6-9.

Exantemas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Entre as reações adversas às drogas que se manifestam na pele, os exantemas são as mais frequentes, concorrendo para 31 a 95% das erupções cutâneas medicamentosas, dependendo da série avaliada^{1,2}. Praticamente qualquer droga pode deflagrar esse tipo de reação, sendo relativamente comum nas pessoas recebendo betalactâmicos, sulfonamidas, alopurinol, anticonvulsivantes, quinolonas e anti-inflamatórios não hormonais^{3,4}. Nos pacientes HIV-positivos, a causa principal são as sulfonamidas e o abacavir⁵.

Vários cofatores, os quais estão relacionados com doenças concomitantes, hospedeiro e esquemas terapêuticos empregados, podem ter importante envolvimento nos exantemas^{1,2}. Os exantemas são incluídos no tipo B de reações adversas a drogas, as quais são consideradas imprevisíveis e ocorrem em indivíduos suscetíveis.

Os sintomas costumam ser generalizados, simétricos, geralmente poupando as palmas e as plantas⁵. Iniciam-se no tronco, em áreas de pressão ou de trauma, entre o 4º e o 14º dias (pico médio de 9 a 10 dias) após o início do uso de uma nova droga, mas podem iniciar-se mais tardiamente ou mesmo após alguns dias da droga ter sido suspensa⁵. Nos indivíduos previamente sensibilizados, quando reexpostos à droga, as lesões cutâneas desenvolvem-se entre 1 e 3 dias.

Em geral, os exantemas leves desaparecem espontaneamente em alguns dias, até 1 a 2 semanas após a retirada da droga, porém podem progredir para uma dermatite esfoliativa generalizada, se não ocorrer a retirada da mesma⁵.

As lesões são polimórficas, mostrando-se confluentes nas áreas intertriginosas, edematosas na face e máculo-papulares no tronco de cor rósea ou eritematosa (Figuras 1 a 5)⁵. O quadro clínico pode ser de exantema morbiliforme ou escarlatiniforme, lembrando exantemas virais ou bacterianos²². O aspecto polimorfo inclui lesões de formato anular ou policíclico, urticariforme, bem como purpúrico (especialmente nos membros pendentes)⁵. Outros sintomas eventualmente associados são prurido, febre e linfadenopatia transitória. Nem sempre ocorre recorrência após uma nova exposição, embora a reexposição possa levar ao quadro de eritrodermia ou representar o início de um quadro clínico mais grave, como a DRESS, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a necrólise epidérmica tóxica (NET)⁵.

O diagnóstico diferencial principal é feito com os exantemas virais, que podem ser indistinguíveis dos exantemas por drogas⁵. A histopatologia nesses casos se mostra de grande valor, pois as erupções morbiliformes à droga demonstram uma dermatite de interface vacuolar com linfócitos dirigidos à junção dermoepidérmica, onde queratinócitos disqueratóticos (apoptóticos) são observados²². Um inflamatório linfocitário perivascular superficial está presente acompanhado em alguns casos por edema da der-



Figura 1 Exantema morbiliforme por carbamazepina.

me papilar e eosinofilia tecidual. O exantema de origem viral em contrapartida demonstra pequenos focos de hemorragia e ausência de eosinofilia tecidual⁵. O exantema da sífilis em geral demonstra um infiltrado dérmico rico em plasmócitos⁵. A presença de doença autoimune do tecido conectivo é favorecida quando se observa atrofia epidérmica, paraqueratose focal e mucinose dérmica acompanhada de dermatite de interface²². Além disso, material fibrinoide pode estar depositado na derme e ao redor dos



Figura 2 Exantema morbiliforme por amoxicilina.



Figura 3 Exantema morbiliforme por amoxicilina.

capilares sanguíneos, no colágeno e no interstício, concorrendo para o espessamento da zona de membrana basal⁵. Na doença aguda enxerto *versus* hospedeiro estão presentes a atrofia epidérmica, a paraqueratose focal ou confluyente e a hipergranulose, com queratinócitos necróticos sendo encontrados no infundíbulo⁵.

Recentemente, Stur et al.⁶ demonstraram que os pacientes com exantemas induzidos por droga apresentavam caracteristicamente níveis elevados de expressão do FasL solúvel (sFasL) em relação aos doentes com exantemas



Figura 4 Exantema morbiliforme por sulfa.



Figura 5 Exantema morbiliforme por sulfa.

de etiologia viral e pacientes controles, o que pode vir a ser útil no futuro na discriminação etiológica do exantema.

Tratamento

A droga responsável deve ser interrompida, embora ocasionalmente ocorra remissão espontânea ou diminuição dos sintomas na vigência do uso da droga. Uma vez retirada, os anti-histamínicos podem ser utilizados para alívio do prurido que pode ocorrer. Os corticoides tópicos e orais podem ser instituídos se houver a certeza de que não se trata de exantema viral.

Infelizmente, uma erupção morbiliforme é a manifestação inicial também de reações graves a drogas como necrólise epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidade à droga e doença do soro, dificultando por vezes o reconhecimento inicial^{5,6}. Deve-se então observar alguns critérios que serão descritos na seção sobre reações graves à droga.

Referências bibliográficas

1. Apaydin R, Bilen N, Dokmeci S, Bayramguler D, Yildirim G. Drug eruptions: a study including all inpatients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. *J Eur Acad Dermatol*. 2000;14:518-20.
2. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765-70.
3. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-16.
4. Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol*. 1995;131:544-51.
5. Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):317-21.
6. Stur K, Karlhofer FM, Stingl G. Soluble FAS ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):802-7.

Eritrodermias

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

A disseminação de um quadro maculopapular causado por drogas pode levar ao surgimento da síndrome eritrodérmica, também denominada por alguns como *dermatite esfoliativa*. Os diversos tipos de reações cutâneas causadas por drogas (incluindo dermatite de contato, fotossensibilização e reações máculo-papulares) seriam responsáveis por 7,3% dos casos de eritrodermia¹.

Em senso lato, a eritrodermia ou dermatite esfoliativa parece concorrer para cerca de 1% das admissões hospitalares relacionadas a doenças dermatológicas².

Após uma a quatro semanas do início do uso da droga, surge o prurido associado ao eritema difuso envolvendo 90% da superfície corpórea e linfadenopatia¹. Segue descamação, que quando subaguda, libera lamelas grandes de epiderme e, quando crônica, a esfoliação produz pequenos elementos (Figuras 1 e 2)¹.

A patogênese da eritrodermia é ainda matéria de debate³. Ela resulta de um aumento dramático na taxa de *turnover* da epiderme³. Em pacientes com essa condição, a taxa mitótica e o número absoluto de células germinativas na pele é maior que o normal. Isso retarda a maturação e resulta em uma maior perda de material epidérmico, o que se manifesta clinicamente como descamação excessiva³. A epiderme normal sofre alguma descamação diariamente, mas as escamas que são perdidas contêm pouco ou quase nenhum material viável importante, como ácidos nucleicos, proteínas solúveis e aminoácidos. Na eritrodermia, entretanto, as perdas proteicas e de folato podem ser muito

Tabela 1 Drogas mais frequentemente relatadas em associação com eritrodermia³

Acetaminofem (paracetamol)	Interferon alfa
Actinomicina D	Interferon beta
Alopurinol	Iodo em xarope
Aminoglicosídeos	Isoniazida
Aminofilina	Isosorbida dinitrato
Amiodarona	Isotretinoína
Arsênico	Lítio
Aztreonam	Mefloquina
Barbitúricos	Mefintoína
Bloqueadores dos canais de cálcio	Mercuriais
Captopril	Mercúrio
Carbamazepina	Mexilitene
Cefalosporinas	Minociclina
Cloroquina	Mitomicina-C
Clorotiazida	Neomicina
Clorpromazina	Nitrofurantoína
Clorpropamida	Omeprazol
Cimetidina	Ácido para-aminossalicílico (PAS)
Cisplatina	Penicilinas
Clofazimina	Quinacrina
Clotrimazol	Quinidina
Codeína	Ranitidina
Ciclobenzaprina	Rifampicina
Dapson	Sais de ouro
Dimercaprol	Sulfadiazina
Etilenediaminas	Sulfonamideas
Ervas chinesas	Sulfonilureias
Estreptomicina	Terbutalina
Fenolftaleína	Tetracloroetileno
Fenobarbital	Tetraciclinas
Fenitoína	Talidomida
Fenotiazina	Tiazídicos
Hidantoína	Trimetoprim
Hidroxicloroquina	Tolbutamida
Interleucina-2	Vancomicina



Figura 1 Eritrodermia.



Figura 2 Eritrodermia.

elevadas³. Entende-se que a eritrodermia é secundária a uma complexa interação de citocinas e moléculas de adesão intercelular, das quais fazem parte interleucina 1 (IL1), IL2, IL8, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interferon gama (IFN γ)³.

A eritrodermia pode originar distúrbios sistêmicos significativos, como os observados na Figura 3.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outros tipos de eritrodermias secundárias a doenças cutâneas, como a psoríase e a dermatite seborreica, e doenças sistêmicas como as leucemias, o linfoma cutâneo de células T e o linfoma de Hodgkin, além de estados eritrodérmicos secundários a um câncer interno¹. Assim, diante de um paciente eritrodérmico, outras causas de eritrodermia devem ser afastadas (Tabela 2).

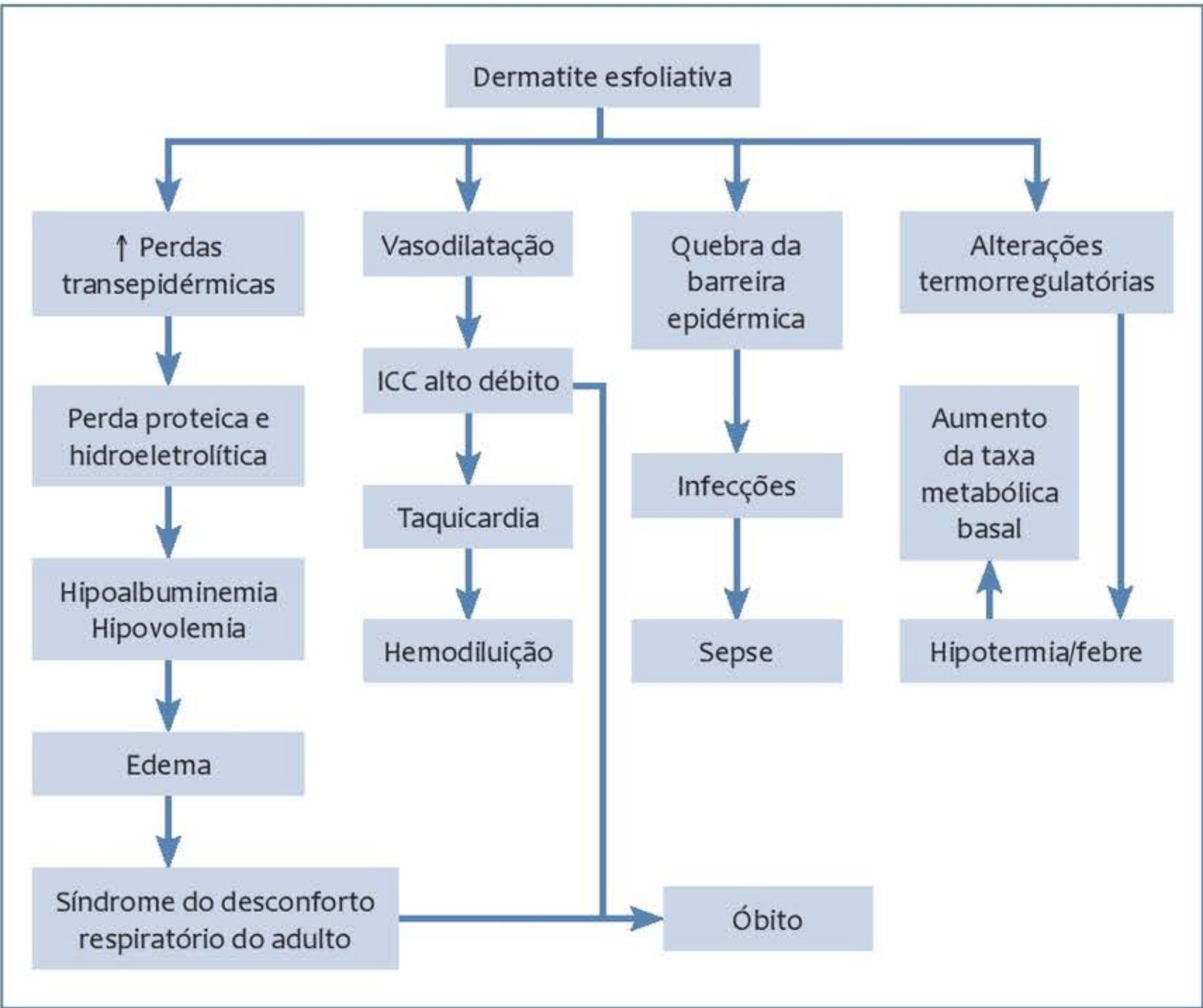


Figura 3 Complicações da eritrodermia. Adaptado de: Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC⁴.

Tabela 2 Causas de eritrodermia além de exposição medicamentosa³

Dermatite atópica	Pitíriase rubra pilar
Dermatite de contato	Prurido
Dermatofitose	Psoríase
Ictiose e estados ictiosiformes	Síndrome de Reiter
Líquen plano	Escabiose
Mastocitose	Dermatite seborreica
Eczema numular	Dermatite de estase com autoeczematização
Pênfigo foliáceo e penfigoides bolhosos	Lúpus eritematoso subagudo
Eczema de fotossensibilidade	Carências vitamínicas

Referências bibliográficas

1. Vasconcellos C, Domingues PP, Aoki V, Miyake RK, Savaia N, Martins JEC. Erythroderma: analysis of 247 cases. Rev Saúde Pública. 1995;29:177-82.

2. Gibson LE, Perry HO. Papulosquamous eruptions and exfoliative dermatitis. In: Moschella SL, Hurley HJ (eds.). Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1992. p.607-51.

3. Karakayli G, Beckham G, Orengo I, Rosen T. Exfoliative dermatitis. Am Fam Physician. 1999;59(3):625-30.

4. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Pa. I – anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). An Bras Dermatol. 2004;79(4):471-88.

Síndrome do homem vermelho

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Consiste em uma peculiar reação decorrente da infusão de vancomicina¹. De forma característica, consiste no surgimento de prurido, um exantema eritematoso que envolve a face, o pescoço e o tronco superior². Menos frequentemente, podem ocorrer hipotensão arterial e angioedema². Os pacientes normalmente se queixam de queimação cutânea difusa, prurido e desconforto generalizado². O doente pode rapidamente tornar-se agitado e desenvolver cefaleia, tremores, febre e parestesias ao redor da boca². Em casos intensos, pode haver queixa de dor torácica e dispneia². Em muitos pacientes as manifestações dessa síndrome são leves, com prurido evanescente no final da infusão medicamentosa².

Os sinais da síndrome do homem vermelho geralmente aparecem em torno de 4 a 10 minutos após o início da infusão da droga ou logo após o término da infusão². Frequentemente ocorre com uma infusão rápida (< 1 hora) na primeira dose da vancomicina². Essa reação pode não ser da mesma intensidade com as sucessivas exposições ao medicamento, porém pode ocorrer pela primeira vez após o uso anterior de várias infusões da mesma droga ou mesmo com uma infusão mais lenta³.

Reações tardias ou ao final dos 90 a 120 minutos de infusão têm sido observadas em pacientes sob tratamento com vancomicina por mais de 7 dias, sem reações prévias². A recomendação geral para infusão de vancomicina é que ela deve ser infundida durante no mínimo 60 minutos².

Alguns estudos demonstraram que uma proporção desconhecida da população pode ser propensa a liberar grandes quantidades de histamina em resposta à vancomicina⁴. A síndrome do homem vermelho tem sido relatada com o uso da vancomicina por via intraperitoneal, oral e endovenosa². Assim, a síndrome do homem vermelho é uma reação anafilactoide causada pela degranulação dos mastócitos e basófilos, que resulta da liberação de histamina independente de IgE pré-formada ou do complemento². A extensão da liberação de histamina é relacionada parcialmente à quantidade e à taxa de infusão da vancomicina². Estudos clínicos demonstraram que nessa circunstância os níveis séricos de triptase não se encontram significativamente elevados nessas reações anafilactoides, de forma que a triptase sérica pode ser um marcador para distinguir esta reação da verdadeira reação anafilática².

A incidência de síndrome do homem vermelho com o uso de vancomicina varia entre 3,7 a 47% dos doentes com infecção em tratamento com vancomicina⁵. Crianças e indivíduos com menos de 40 anos de idade são mais propensos a apresentar a síndrome do homem vermelho com o uso da vancomicina².

Outras drogas, como ciprofloxacina, anfotericina B, rifampicina e teicoplanina podem causar síndrome do homem vermelho, por degranulação de mastócitos e basófilos e liberação de histamina^{2,6}.

Os efeitos da síndrome do homem vermelho podem ser aliviados com o uso de anti-histamínicos, utilizando-se como pré-tratamento, antes da infusão, a hidroxizina, a fim de melhorar e reduzir o eritema e o prurido². Também a administração de difenidramina antes da infusão de vancomicina pode ser útil⁷, além da combinação com anti-H₂ (cimetidina)⁸. Uma vez que os sintomas da síndrome ocorram durante a infusão da droga, esta deve ser interrompida imediatamente². O paciente deve ser medicado com anti-histamínico EV ou por via oral e, uma vez que a erupção e o prurido desapareçam, a infusão pode ser reiniciada em velocidade menor ou em menor dose, se possível². A hipotensão arterial pode exigir reposição de volume e, se for grave, de vasopressores².

Referências bibliográficas

1. Davis RL, Smith AL, Koup JR. The "red man's syndrome" and slow infusion of vancomycin [letter]. *Ann Intern Med.* 1986;104:285-86.
2. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Critical Care.* 2003;7:119-20.

3. Wilson APR. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrobial Agents*. 1998;10:143-52.
4. Korman T, Turnidge J, Grayson M. Risk factors for cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:371-81.
5. Wazny LD, Behnam D. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1458-64.
6. Wilson APR. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrobial Agents*. 1998;10:143-52.
7. Sahai J, Healy DP, Garriss R, Berry A, Polk RE. Influence of antihistamine pre-treatment on vancomycin induced red-man syndrome. *J Infect Dis*. 1989;160:876-81.
8. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Clinical investigations: antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med*. 1999;27:1732-7.

Urticária

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Está entre as mais frequentes reações indesejáveis às drogas, podendo ser causada por praticamente qualquer droga e sendo frequentemente acompanhada por angioedema. A urticária e o angioedema podem resultar de reações de Gell & Coombs do tipo I (IgE-mediadas) ou do tipo III (causada por imunocomplexos), além de reações não relacionadas a anticorpos, também chamadas de pseudoalérgicas, como a intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS)¹. As urticárias e os angioedemas são causados principalmente por anti-inflamatórios não hormonais, penicilina, penicilinas semissintéticas, cefalosporinas e amoxicilina. Os meios de contraste radiológico podem induzir urticária por liberação de histamina, levando também a prurido ou eritema generalizados. Esse tipo de urticária se inicia de 10 a 15 minutos após a injeção do contraste e começa a involuir em torno de 45 minutos depois.

A histamina é o principal mediador das urticárias¹; ela desencadeia o prurido e aumenta a permeabilidade capilar¹. No angioedema, a bradicinina pode ter função relevante².

Os opiáceos induzem diretamente a degranulação dos mastócitos da pele (porém não os das mucosas), causando aumento dos níveis plasmáticos de histamina. Outras drogas que liberam mediadores químicos diretamente dos mastócitos são a tiamina, os relaxantes musculares à base de amônio quaternário, a ciprofloxacina e a vancomicina. A ciprofloxacina causa reação sistêmica em cerca de 50% das vezes em que é utilizada e já houve casos de êxito letal.

Clinicamente, o paciente desenvolve a reação de urticária de 15 minutos a 24 horas após a ingestão da droga, dependendo do mecanismo de

liberação da histamina. As placas urticadas são, via de regra, generalizadas, o prurido é uma constante e ocorre a formação de angioedema em até 60% dos casos nos olhos, lábios, língua e mãos e pés, sendo o de gravidade maior o angioedema da glote, que pode levar à morte (Figuras 1 e 2). A involução se dá em 2 a 24 horas, concomitantemente ao surgimento de novas placas. O angioedema pode perdurar por até 72 horas.

Deve-se observar que em pacientes com urticária crônica, o uso de drogas como os anti-inflamatórios não hormonais leva à agudização da urticária em 30% dos doentes.

Recentemente, Quiralte et al.³ propuseram um sistema de classificação das reações aos anti-inflamatórios não hormonais (AINH) que nos parece bastante lógico e está resumido na Tabela 1.

Tratamento: além da suspensão imediata da droga, os anti-histamínicos devem ser iniciados imediatamente e não devem ser suspensos por um período mínimo de 14 dias. O angioedema deve ser tratado com cor-



Figura 1 Angioedema labial em doentes utilizando inibidores da enzima conversora da angiotensina (I-ECA).

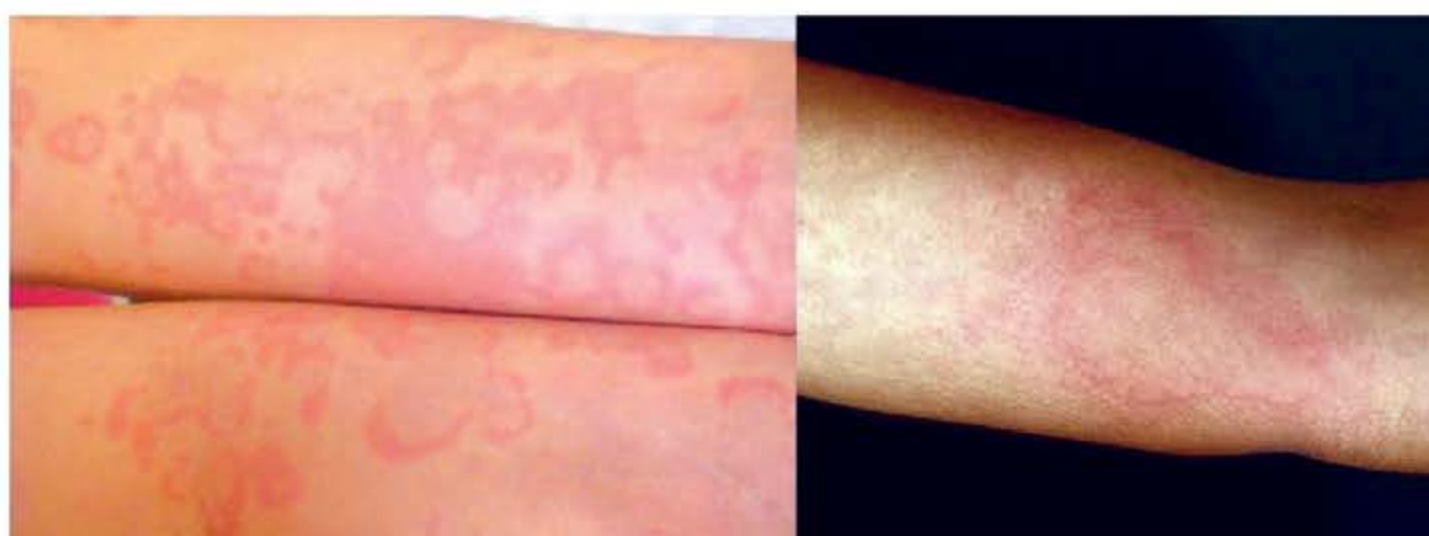


Figura 2 Urticária aguda em doentes utilizando anti-inflamatórios não hormonais.

ticosteroides e o paciente deve ser observado em ambiente hospitalar. A anafilaxia constitui o maior risco nestes casos e será vista separadamente em outro capítulo.

Tabela 1 Padrões de reações aos anti-inflamatórios não hormonais

Padrão de reatividade aos AINH	Forma clínica	Condições subjacentes associadas
Síndromes de reatividade cruzada	Tipo 1: reação naso-ocular e/ou asmática. Também conhecida como asma aspirina-sensível. Tipo 2: urticária e/ou angioedema. Tipo 3: angioedema periorbitário isolado, uni ou bilateral.	Tipo 1: rinite e/ou asma brônquica com ou sem polipose nasossinusal. A maioria dos doentes tem reatividade cruzada com outros AINH. Tipo 2: urticária/angioedema agudos quando expostos aos AINH ou agravo da urticária e/ou angioedema crônico. Tipo 3: doença atópica (rinite ou asma brônquica e sensibilização aos ácaros da poeira). Reatividade cruzada frequente entre os AINH. Comum entre crianças.
Síndromes seletivas	Tipo 4: anafilaxia e urticária (reatores seletivos sem doença atópica associada).	Tipo 4: nenhuma particularidade. Reação mais comum com pirazolonas e derivados do ácido acético.
Síndromes “miscelânea”	Reação de superposição: reação seletiva (síndrome da alergia oral-símile, urticária e asma) em doentes atópicos (rinite ou asma brônquica). Reações não urticadas: exantemas maculosos e/ou papulosos. Reações sistêmicas: reação cruzada anafilática-símile em alguns casos de doentes do tipo 1 e tipo 2 durante provocação com potentes inibidores de COX1/COX2.	

AINH: anti-inflamatórios não hormonais; COX: ciclo-oxigenase. Adaptado de: Quiralte J, et al.³

Referências bibliográficas

1. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction – clinical perspectives. In: Pichler W (ed.). Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p.352-65.
2. Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema. Eur J Dermatol. 1999;9:657-63.
3. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcantára M, Castillo R. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(3):182-8.

Eritema multiforme ou eritema polimorfo

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

O eritema multiforme (EM) é uma entidade nosológica que apresenta causas variadas, entre elas as drogas. Na verdade, especula-se que na atualidade o EM esteja eventualmente relacionado a drogas, sendo mais comum entre pacientes jovens que sofrem de infecções de repetição pelo herpes vírus simples, em cerca de 50% dos casos^{1,2}. Em crianças se correlaciona com infecções pelo *Mycoplasma pneumoniae* e por fungos². As drogas associadas a esse tipo de erupção são as pirazolonas, as sulfas de ação lenta, o sulfametoxazol-trimetoprim, as penicilinas e ampicilinas, as tetraciclina, as sulfas de excreção lenta, os barbitúricos, os anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, hidantoína e carbamazepina), os anti-inflamatórios não hormonais (diclofenaco, ibuprofeno e salicilatos), a prometazina e a d-penicilamina^{3,4}.

Além disso, tem-se relatado a associação do eritema multiforme com vacinas (difteria, tétano, hepatite B, varicela), infecções por outros vírus (varicela-zóster, hepatite C, citomegalovírus, HIV) e algumas novas medicações (candesartan cilexetil, rofecoxib, metformina, adalimumab, bupropiona e ciprofloxacina)³.

Ocorrem lesões de caráter polimorfo, como máculas, pápulas, vesículas e bolhas simetricamente distribuídas pelo tegumento que persistem por semanas e podem se tornar uma ameaça à vida³. É característica a lesão em alvo (ou íris, *herpes íris de Bateman*): mácula eritematosa cujo centro apresenta vesícula, a qual é circundada por discreto halo edematoso e circundada por vesículas menores concêntricas, e que alguns autores denominam *alvo típico* (Figuras 1 a 3), múltiplo e localizado principalmente nas superfícies extensoras³. Nem sempre se observam *alvos típicos*, sendo vistas muitas vezes lesões de eritema lenticular centradas por vesícula ou bolha (Figura 4)². Com



Figura 1 Eritema polimorfo com alvo típico (três zonas concêntricas).



Figura 2 Eritema polimorfo com alvo típico (três zonas concêntricas).

a evolução do quadro pode-se observar o teto das lesões vesicobolhosas enegrecendo por necrose da epiderme e dando origem à descamação³. Cerca de um quarto dos doentes apresenta acometimento das mucosas e adenopatia e, embora possa ter uma etiologia infecciosa, considera-se que de 10 a 20% desses casos sejam devidos à exposição às drogas.

Atualmente considera-se o eritema polimorfo como uma doença espectral⁵. A maioria dos doentes desenvolve a forma *minor*, caracterizada pelas lesões anteriormente descritas e por erupção vesicobolhosa limitada no máximo a uma superfície mucosa⁵. Cerca de 20% evoluem para a forma *major*⁵. Entre o



Figura 3 Eritema polimorfo com alvo típico (três zonas concêntricas).



Figura 4 Eritema polimorfo com alvo atípico (duas zonas concêntricas).

eritema polimorfo e a necrólise epidérmica tóxica há uma possibilidade extensa de acometimento cutâneo mucoso, a qual será abordada adiante (Figura 5)⁵.

Em 1999, Kokuba et al.⁶ estudaram lesões de eritema polimorfo decorrentes de infecção pelo vírus do herpes simples (EPHS) e lesões do eritema polimorfo induzido por droga (EPID) do ponto de vista histopatológico e imuno-histoquímico. Os autores encontraram nas amostras de pele dos doentes com EPHS alta expressão de interferon gama ($\text{IFN}\gamma$), $\text{TGF}\beta$ e p21^{waf} (proteína reguladora do ciclo celular envolvida na apoptose), enquanto que nas lesões dos doentes com EPID encontraram expressão do fator de necrose tumoral

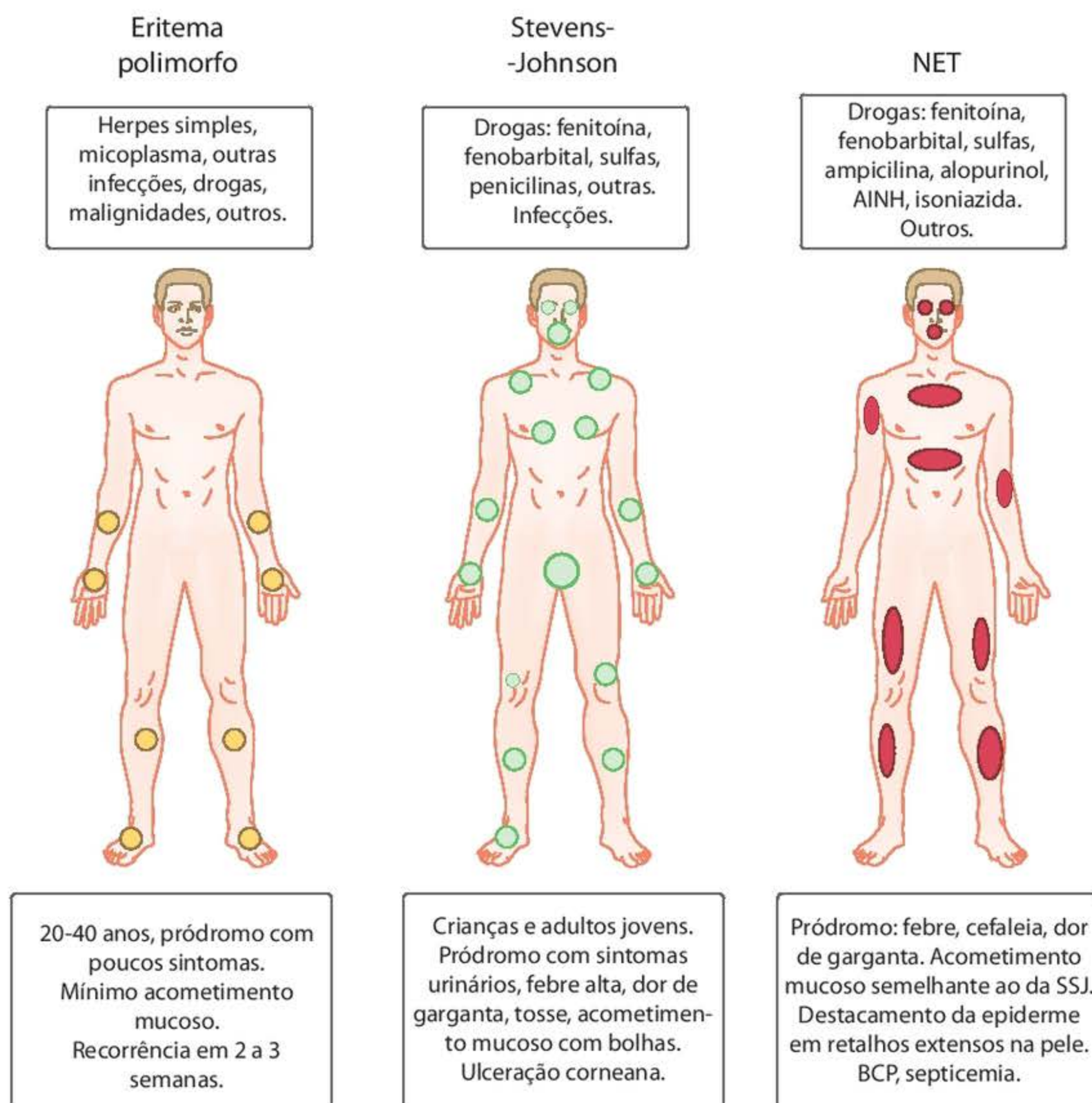


Figura 5 Características do eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

alfa ($\text{TNF}\alpha$), sugerindo que o eritema polimorfo associado ao herpes simples e o eritema polimorfo induzido por droga sejam entidades distintas⁶.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as colagenoses (lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite) e, nas formas bolhosas, com as doenças bolhosas autoimunes, como os pênfigos.

Ainda existem doentes que manifestam dermatite de contato alérgica e manifestam em seguida lesões do tipo eritema polimorfo⁷. As lesões de eritema polimorfo surgem durante a dermatite de contato aguda ou após a melhora quase total da lesão primária de dermatite de contato⁷. O com-

portamento do eritema polimorfo relacionado com dermatite de contato alérgica é similar àquele do eritema polimorfo relacionado a infecções⁷. Na Tabela 1 podemos observar as substâncias relacionadas aos quadros de eritema polimorfo surgido após dermatite de contato alérgica.

O tratamento do eritema polimorfo induzido por droga deve ser feito com anti-histamínico, corticoterapia tópica se não extensa e sistêmica se mais extensa, além da retirada da droga.

Tabela 1 Substâncias desencadeantes de eritema polimorfo após dermatite de contato alérgica

Químicos	Drogas	Outros alérgenos	Alérgenos de plantas
Bromofluoreno	Anti-inflamatórios	Níquel	Veneno de hera
Colofônio	(bufexanac)	Borracha	Prímula
Fragrâncias	Antibióticos		Alpinia galanga
Epicloridrine	(lincosamina)		Óleo essencial de Thaja
Parafenilenodiamina	Derivados		Tea tree oil (óleo da
1,2 etaneditol	progestágenos		árvore de chá)
Resina epóxi	Paracetamol		
	Triancinolona		
	Desoximetasona		

Referências bibliográficas

1. Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction – clinical perspectives. In Pichler W (ed.). Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p.352-65.

2. Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. Erythema multiforme. Am Fam Physician. 2006;74(11):1883-8.

3. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:357-71.

4. Joseph TI, Vargheese G, George D, Sathyan P. Drug induced oral erythema multiforme: a rare and less recognized variant of erythema multiforme. J Oral Maxillofac Pathol. 2012;16(1):145-8.

5. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, for the SCAR Study Group. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol. 2002;138:1019-24.

6. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. J Invest Dermatol.1999;113(5):808-15.

7. Wiedemeyer K, Enk A, Jappe U. Erythema multiforme following allergic contact dermatitis: case report and literature review. Acta Derm Venereol. 2007;87(6):559-61.

Erupções eczematosas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

O eczema, particularmente as reações eczematosas induzidas por drogas de uso tópico, são em sua origem de caráter irritativo (dermatite de contato por irritante primário) ou alérgicas. O eczema por irritante primário é essencialmente uma reação inflamatória em resposta a uma toxicidade direta de uma droga ou uma substância química na pele. As dermatites de contato por irritante caracterizam-se por uma reação local de início rápido e especialmente pela presença de eritema¹. Essas reações por irritante são extremamente incomuns, uma vez que a maioria dos fármacos para uso tópico são desenvolvidos para se evitar esse efeito adverso, com exceção de situações nas quais se deseja esse efeito, como, por exemplo, na ação vesicante da cantaridina no tratamento de verrugas virais. No entanto, em pessoas geneticamente predispostas a dermatites de contato alérgicas, pode ocorrer pelo uso de medicações tópicas e o padrão clínico mais comum são os eczemas.

A ingestão, inalação ou aplicação de um composto ao qual um paciente tenha sido previamente sensibilizado por sensibilização de contato pode levar à formação de uma reação eczematosa². Assim, na Tabela 1 podemos consultar as principais drogas envolvidas nas dermatites de contato alérgicas, representadas pelos antibióticos tópicos e antissépticos, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), corticosteroides tópicos, estrógenos e anestésicos tópicos (Tabela 1)¹.

Lesões eczematosas decorrentes de administração de drogas sistêmicas são relativamente raras, podendo ocorrer com anti-histamínicos ou ami-

Tabela 1 Principais drogas envolvidas com dermatites de contato alérgicas

Principais grupos farmacológicos	Principais substâncias envolvidas
Antibióticos	Aminoglicosídeos (neomicina, gentamicina) Fusidato sódico Penicilinas
Antissépticos	Compostos halogenados (iodo povidona, clorexidine) Etanol Derivados mercuriais inorgânicos (cloreto de mercúrio) Derivados mercuriais orgânicos (thiomerosal, mercúrio cromo) Compostos de amônio quaternário (cetrimida, cloreto de benzalcônio)
Anestésicos tópicos	Prilocaina, mepivacaína, benzocaína, lidocaína
Corticosteroides tópicos	Budesonida (desonida, grupo B), privalato tixocortol (hidrocortisona, prednisona, grupo A)
Estrógenos	17β-estradiol, benzoato estradiol
AINH tópicos	Todos os AINH tópicos, especialmente derivados do ácido arilacanoico (bufexamac) e antranílicos (cetoprofeno)

nofilina que contém etilenodiamina, além de hipoglicemiantes orais e diuréticos por reação cruzada com a parafenilenodiamina. Podem ocorrer reações sistêmicas por sais de ouro, bleomicina e dilantina².

A neomicina é sensibilizante, particularmente quando é usada em eczemas de estase, em otite externa crônica e em outras condições eczematosas crônicas². As pomadas em geral são menos sensibilizantes que os cremes e loções, uma vez que geralmente não contêm preservativos, agentes emulsificantes ou solventes³. Embora a neomicina e a bacitracina não sejam quimicamente relacionadas, elas frequentemente apresentam “reação cruzada”². Por sua vez, a bacitracina é um sensibilizante raro, que pode provocar anafilaxia após aplicação tópica³.

As cefalosporinas podem causar dermatite de contato, particularmente em enfermeiras³. As cefalosporinas relatadas como causa de eczema de contato estão relacionadas na Tabela 2.

A nitrofurazona (Furacina[®]) é um potente sensibilizante, particularmente quando utilizada em úlceras de estase, queimaduras e eczemas³.

Na atualidade, os eczemas de contato por sulfas parecem estar diminuindo em frequência no nosso meio. No entanto, várias reações cruzadas podem ocorrer entre antibacterianos sulfonamidas e sulfonamidas química-

Tabela 2 Cefalosporinas relatadas como causa de dermatite de contato

Cefalexina	Cefotiam	Cedfazidime
Cefuroxime	Cefoxitina	Cefotaxime
Cefaloridina	Ceftriaxona	Ceftizoxime
Cefamadol	Cefodizime	
Cefazolina	Ceftazidime	

mente relacionadas (Tabela 3) utilizadas como diuréticos, agentes hipoglicemiantes orais e agentes adoçantes³. Além disso, reações cruzadas podem ocorrer ocasionalmente entre para-amino compostos, tais como parafenilediamina e ácido para-aminobenzoico (PABA)³. Alguns autores ainda citam as reações cruzadas entre esses compostos para-aminos e as etilenodiaminas (Figura 1). A sensibilização a compostos sulfonamida tópicos pode levar à sensibilização cruzada com para-aminocompostos como tinturas de cabelo, benzocaína e filtros solares derivados do PABA³.

A exposição à penicilina tópica pode resultar não somente em reações eczematosas tardias, como também em reações imediatas do tipo urticária e anafilaxia, podendo ocorrer em médicos, enfermeiras, farmacêuticos e veterinários que manipulam essa droga e tenham sido previamente sensibilizados³.

Tabela 3 Compostos sulfamídicos

Diuréticos sulfonamidas	Hipoglicemiantes orais	Sulfanilamidas tópicas	Sulfacetamida de sódio	Sulfisoxazol-diolumina	Agentes adoçantes sulfonamidas
Bedroflumetiazida	Carbutamida	Paraquimol®	Queimalive®		Ciclamato sódico
Benzotiazida	Clorpropamida				Sacarina
Clortiazida	Tolbutamida				Ciclamato cálcico
Ciclotiazida					Sucaryl nos EUA
Hidroclorotiazida					Sweeta nos EUA
Hidroflumetiazida					
Polítiazida					
Triclormetiazida					



Figura 1 Reações cruzadas entre drogas.

Entre as principais queixas de manifestações cutâneas causadas por drogas, estão as dermatites de contato causadas por medicamentos tópicos⁴. Além disso, entre as dermatites de contato alérgicas, as medicações tópicas são responsáveis por 14 a 40% dos casos, de acordo com várias estatísticas⁴.

Lazzarini et al.⁵ no nosso meio observaram que em um grupo de 329 pacientes submetidos a testes de contato, 42 (13%) tiveram testes de contato positivos e relevantes para medicamentos tópicos, pelo princípio ativo e/ou por outros componentes. No que diz respeito aos princípios ativos, a neomicina teve 19 testes positivos (27%), a prometazina, 8 (12%), a nitrofurazona, 5 (8%), a quinolina, 2 (3%), a sulfadiazina de prata e o cloranfenicol, um teste cada (2%). Estes dois últimos não fazem parte da bateria padrão da Sociedade Brasileira de Dermatologia⁵. Outros componentes positivos foram: etilenodiamina e quaternium 15, com 7 testes positivos cada (11%); parabenos em 5 (8%); colofônio em 3 (5%); lanolina em 2 (3%); irgasan, perfume-mix, formaldeído e bálsamo do Peru, com um teste cada (2% cada)⁵.

Clinicamente, o tipo mais frequente de reação a drogas de uso tópico é o *eczema de contato*, em todas as fases, sempre acompanhadas de prurido intenso⁵. Em pacientes com dermatite de estase, não é rara a disseminação para outras áreas ou para todo o tegumento, levando à eritrodermia³. Os agentes etiológicos causadores da dermatite de contato, presentes na medicação de uso tópico, incluem tanto o princípio ativo quanto outros ingredientes (conservantes, acidulantes, emulsificantes), muitos dos quais são também encontrados nos cosméticos⁵.

Geralmente os sintomas se iniciam dentro de 2 a 24 horas após a ingestão da droga, podendo ocorrer até após 3 semanas da ingestão. Quando ocorrem por reação cruzada, geralmente os sítios da lesão correspondem aos da dermatite de contato primária. Porém, podem se disseminar para todo o tegumento, chegando a deflagrar quadro de eritrodermia¹.

As reações às drogas de uso tópico determinam reação eczematosa no local da aplicação, como, por exemplo, na dermatite de contato à neomicina (Figura 2).

A principal droga de uso tópico responsável pela resposta alérgica é a neomicina, porém os corticoides tópicos também podem determinar reações de dermatite de contato, como também os discos de estrógeno e os discos de nitroglicerina, que geralmente irritam ou sensibilizam através do veículo (lanolina e parabenos) ou do adesivo (acrilato). Quando não ocorre a melhora esperada pelo tratamento com determinada droga utilizada localmente, ou mesmo quando há piora da lesão inicial, deve-se suspeitar de dermatite de contato pelo princípio ativo ou pelo veículo.

Outras drogas desenvolvidas para uso tópico que são entregues à pele por *sistemas terapêuticos transdérmicos* (Figura 3) podem causar dermatite de contato⁶.

Tais sistemas foram desenvolvidos com a finalidade de entregar a droga ao organismo em taxas controladas, evitando o metabolismo de primeira passagem e a flutuação de concentrações séricas observada com o uso oral das medicações⁵. São conhecidos como *patches*, geralmente constituídos de



Figura 2 Eczema de contato à neomicina em curativo pós-operatório.

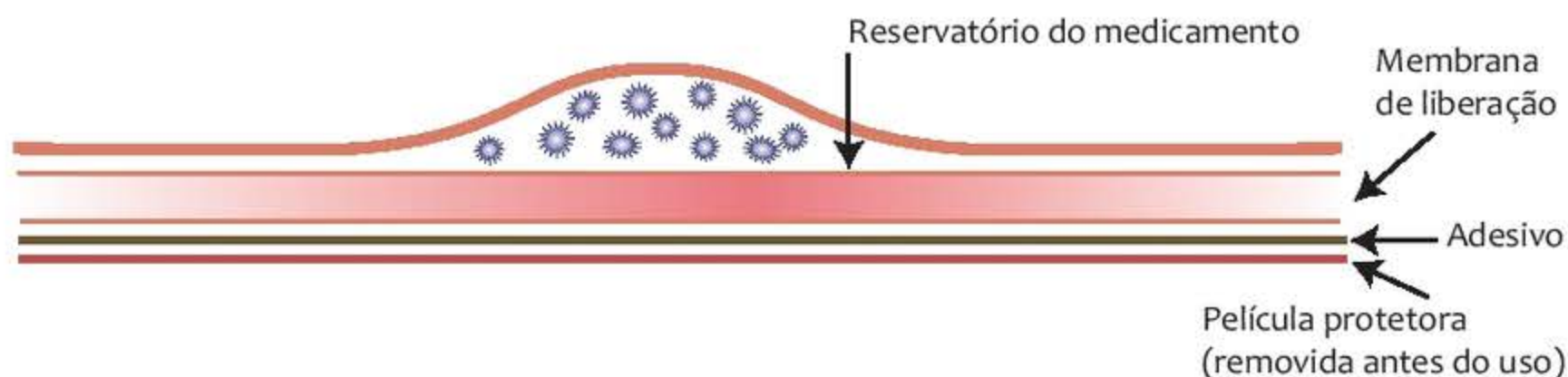


Figura 3 Sistema terapêutico transdérmico em corte transversal.

três partes, denominadas sistema terapêutico transdérmico com reservatório (um adesivo, uma ativo farmacêutico em alguns casos, uma câmara de reservatório da droga e uma membrana de entrega), com liberação controlada da droga e outra com duas camadas denominada sistema terapêutico transdérmico de matriz, sem controle de taxa de liberação. Os medicamentos geralmente empregados nesses sistemas incluem testosterona, estradiol, escopolamina, clonidina, nicotina, nitroglicerina, fentanil, lidocaína e anti-conceptivos hormonais⁶.

A principal reação adversa cutânea é a irritação da pele, que pode ocorrer em 97% dos doentes⁶. As reações irritativas clássicas são bem delimitadas à área de aplicação do dispositivo, sendo mais frequentes com os sistemas com reservatório, geralmente devido ao etanol e à glicerina, além de oclusão das glândulas sudoríparas⁶. Pode haver proliferação de leveduras e bactérias no local. Nesses sistemas também há copolímeros do ácido acrílico e adesivos acrílicos⁶. A sensibilização alérgica com quadro de eczema de contato alérgico pode ocorrer com o agente farmacológico ativo, o adesivo ou outros componentes⁶.

Outra condição relacionada ao uso de medicamentos tópicos é a dermatite de contato por soluções ou medicamentos de uso oftalmológico⁷. Geralmente causa dermatites de pálpebras ou periorbitária alérgica (Figuras 4 e 5), as quais também podem ser causadas por outras etiologias, como dermatites irritativas, rosácea, tinea da face, erupção do tipo heliotropo pela dermatomiosite ou dermatite seborreica e contato por esmaltes de unha⁷. Além disso, a preexistência de uma dermatite não alérgica na pálpebra pode predispor à penetração de alérgenos pela pele⁷. As pálpebras têm espessura de 0,55 mm, enquanto que a pele do restante da face tem de 2,0 mm, o que as torna mais vulneráveis à penetração de alérgenos⁷.



Figura 4 Dermatite de contato ao diclofenaco.



Figura 5 Dermatite de contato a colírio.

A ausência de história de atopia e a presença de várias áreas acometidas em uma mesma região anatômica sugerem dermatite de contato alérgica (DCA) ou irritativa⁷. A semelhança clínica entre a dermatite de contato alérgica na pálpebra e a dermatite atópica é grande e ambas podem coexistir⁷. A DCA decorrente de medicações tópicas oftalmológicas pode estar associada com irritação ocular e dolorimento ou ferroadas com a instilação do medicamento⁷. Pode haver hiperemia conjuntival e inflamação conjuntival folicular, tipicamente nos fórnices conjuntivais inferiores, onde a medicação é instilada⁷. Várias medicações de uso oftalmológico podem causar dermatite de contato alérgica e estão listadas na Tabela 4. No caso de eczema de contato alérgico, o teste de contato de leitura tardia pode auxiliar a elucidação etiológica, uma vez que apresenta 70% de sensibilidade e 80% de especificidade^{7,8}.

O diagnóstico diferencial dos eczemas induzidos por droga é amplo: as lesões eczematosas causadas por drogas podem ser semelhantes a outros eczemas, como dermatite de contato, dermatite seborreica, dermatite atópica, eczema numular, dermatite de estase, disidrose, líquen simples crônico, reação tipo “ide”. Cabe lembrar outros diagnósticos diferenciais, como dermatofitoses, pelagra, doença de Wiskott-Aldrich, doença de Hartnup e síndrome de hipereosinofilia.

O tratamento dos eczemas de contato por medicamentos, no geral, consiste em instituir a retirada da droga suspeita, além de corticoterapia tópica e com o uso de anti-histamínicos orais, para alívio do prurido.

Tabela 4 Alérgenos causadores de eczema de contato em preparações oftalmológicas, concentração em testes cutâneos de leitura tardia (*patch test*) e veículo empregado para o teste

Alérgeno	Concentração sugerida no <i>patch test</i>	Veículo de entrega
Preservativos		
Cloreto de benzalcônio	0,005-0,13	Aq.
	0,1	NP
Cloreto de benzetônio	0,1-1,0	Aq.
Gluconato de clorexidine	1,0	70% ETOH
		1,0 Aq.
Cloreto de cetalconium	0,01	Aq.
Nitrato de fenil-mercúrio	0,05	Pet.
Ácido sórbico	0,5-2,5	Pet.
Timerosal	0,01	Aq.
	0,1	Pet.
	0,1	NP
Betabloqueadores		
Befunolol	1	Aq.
Hidrocloreto de levobunolol	0,5-2,0	Aq.
Metipranolol	0,1-10	Pet.
Metoprolol	2	Aq.
1-Pentbutolol sulfato	3	Aq.
Timolol	2	Aq.
Maleato de timolol	0,5	Aq.
Betaxolol	0,25-5,0	Aq.
Carteolol	1,0-5,0	Aq.
	1,0-2,0	Aq.
	Gotas oculares	Como no uso

continua

Tabela 4 Alérgenos causadores de eczema de contato em preparações oftalmológicas, concentração em testes cutâneos de leitura tardia (patch test) e veículo empregado para o teste (Continuação)

Alérgeno	Concentração sugerida no patch test	Veículo de entrega
Midriátricos		
Sulfato de atropina	1,0-2,0	Aq. ou pet.
	0,0006-2,0	NP
Hidrocloreto de epinefrina	0,1-1,0	Aq.
D-epinefrina	1,0	Aq.
Hidrocloreto de dipivalil epinefrina	0,5-1,0	Aq.
Homatropina		
Hidrocloreto de fenilefrina	1,0	NP
	1,0-10	Aq. ou pet.
	1,0-10	Aq.
	0,1-5,0	Pet.
Hidrobrometo de escopolamina	1,0	NP
	0,25	NP
Tropicamida		
Hidrocloreto de ciclopentolato	1,0	NP
	0,1-0,5	Aq.
Antibióticos		
Bacitracina	20	NP
Cloranfenicol	1,5-10	Pet.
Gentamicina sulfato	20	Pet.
Kanamicina	10	Pet.
Neomicina sulfato	1,0	Aq.
	20	Pet.
	20	NP
Polimixina B sulfato	20	Pet.
	5,0	NP
Tobramicina sulfato	0,3-25	Pet.
Sodium colistomethate	1,0	Aq. ou pet.
	Gotas oculares	Como no uso
Antivirais		
Idoxuridina	0,02-1,0	Pet.
	5,0	Dimet.
Trifluride	5,0-10	Pet.
	1,0 gotas oculares	Como no uso
Anti-histamínicos		
Maleato de clorfeniramina	5,0	Pet.
Cromoglicato dissódico	2,0	Aq.
Fumarato de cetoprofeno	0,069	Aq.
Maleato de feniramina	1,0	Aq.

continua

Tabela 4 Alérgenos causadores de eczema de contato em preparações oftalmológicas, concentração em testes cutâneos de leitura tardia (*patch test*) e veículo empregado para o teste (*Continuação*)

Alérgeno	Concentração sugerida no <i>patch test</i>	Veículo de entrega
Anestésicos		
Benzocaína	5,0	Pet.
	5,0	NP
Procaína	5,0	Aq.
Oxiburprocina	0,4	NP
Proximetacaína	0,5	Aq.
Tetracaína	1,0	Aq.
Proparacaína	0,5	Pet.
Enzimas clareadoras		
Papaína	0,1	Aq.
	1,0	Pet.
Tegobetaína	1,0-2,0	Aq ou pet.
Miscelânea		
Ácido épslon amino caproico	0,1-1,0	Aq.
Tolazolina	10	Aq.
Interferon-β	Gotas oculares	Como no uso
D-penicilamina	1,0-3,0	Aq.
Diclofenaco	1,0-2,0	Pet.
Prednisolona	0,5	Aq.
Resorcinol	1,0	Pet.
Bissulfito de sódio	0,2-1,0	Aq.
	Gotas oculares	Como no uso
Metabissulfito de sódio	1,0	Aq.
Trometamol	0,05-1,0	Aq.
N-acetilcisteína	10	Aq.
Parabenos	3,0	Pet.
Nitrato de pilocarpina	2,0	NP
Hidrocloreto de pilocarpina	4,0	NP
Cloridrato de pilocarpina	4,0	Pet.
Latanoprost	Gotas oculares	Como no uso

Aq.: solução aquosa; dimet.: dimetilacetamida; NP: não padronizado; pet.: petrolatum ou vaselina sólida; como no uso: refere-se ao produto comercialmente disponível.

Referências bibliográficas

1. Vasconcellos C, Domingues PP, Aoki V, et al. Erythroderma: analysis of 247 cases. Rev Saúde Pública. 1995;29:177-82.

2. Lebrech H, Bachot N, Gaspard I, et al. Mechanisms of drug-induced allergic contact dermatitis. *Cell Biol Toxicol*. 1999;15:57-62.
3. Rietschel RL, Fowler JF. Reactions to topical antimicrobials. In: Fisher's contact dermatitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.167-88.
4. de Corres LF. Drug-related contact dermatites. *Alergol Inmunol Clin*. 1999;14(3):122.
5. Lazzarini R, Duarte I, Braga JC, Ligabue SL. [Allergic contact dermatitis to topical drugs: a descriptive analysis]. *An Bras Dermatol*. 2009;84(1):30-4.
6. Musel AL, Warshaw EM. Cutaneous reactions to transdermal therapeutic systems. *Dermatitis*. 2006;17(3):109-22.
7. Mughal AA, Kavala M. Contact dermatitis to ophthalmic solutions. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:593-8.
8. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol*. 2009;160:946-54.

Fotodermatoses induzidas por drogas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

As erupções por fotossensibilidade correspondem a cerca de 8% das reações adversas a drogas. As alterações cutâneas ocorrem predominantemente nas áreas da pele expostas à luz solar, como face (Figura 1), superfície extensora das extremidades, tronco superior (Figura 2) e dorso do pescoço¹ (Figura 3). Habitualmente, as regiões submentoniana, retroauricular, interdígito e as pálpebras superiores são poupadas¹. Essas reações podem ser de natureza fototóxica ou fotoalérgica, sendo quase sempre indistintas clinicamente¹. As características que diferenciam fotoalergia de fototoxicidade estão resumidas na Tabela 1.

O quadro sindrômico mais habitual é o da *reação fototóxica*, que se assemelha à queimadura solar, surgindo de 5 a 20 horas após a exposição ao sol e ingestão ou contato com a droga envolvida¹. A reação fototóxica pode ocorrer em quase todos os indivíduos que recebam uma dose suficientemen-



Figura 1 Fotossensibilidade à amiodarona (face).



Figura 2 Fotossensibilidade à amiodarona (tronco superior).



Figura 3 Fotossensibilidade à amiodarona (dorso do pescoço).

te alta da droga ofensora junto a suficiente exposição à radiação lumínica¹. A reação de fototoxicidade pode, assim, depender da concentração ou quantidade do agente fotossensibilizante e da quantidade de radiação lumínica¹. Ocorre após a exposição tópica ou sistêmica de uma droga que atua como

cromóforo, causando absorção da luz ultravioleta e dano à pele¹. A *fototoxicidade aguda* começa como uma queimadura solar exagerada com eritema e edema que surgem após minutos a horas da exposição à luz; vesículas e bolhas podem surgir nas erupções mais intensas¹. A erupção geralmente se resolve com hiperpigmentação em semanas ou meses¹. A *fototoxicidade crônica* pode aparecer também como queimadura solar exagerada, no entanto desenvolve-se liquenificação progressivamente em decorrência da coçadura repetitiva da área fotossensível¹. O exemplo clássico de medicamento relacionado à fototoxicidade (por vezes também com fotoalergia) é a amiodarona, a qual induz fotossensibilidade em 10 a 50% dos pacientes que a utilizam, com alguns autores citando taxas de 75%¹. Esse efeito adverso com a amiodarona é dose-dependente, sendo a dose total acumulada atingida pelo paciente de pelo menos 40 g da droga¹. Com as quantidades habitualmente empregadas, espera-se que essa dose acumulativa seja alcançada em 4 meses de tratamento¹. A fototoxicidade gradualmente diminui e retorna ao normal entre 4 e 12 meses após a retirada da amiodarona¹. A *foto-onicólise* é uma reação de fototoxicidade que ocorre com algumas medicações de uso sistêmico como tetraciclinas, cloranfenicol, fluoroquinolonas, mercapturina e anticoncepção

Tabela 1 Diferenças entre fototoxicidade e fotoalergia

Características	Fototoxicidade	Fotoalergia
Frequência da ocorrência	Comum	Incomum
Mecanismo	Não imune, sem apresentação antigênica	Imunemediado (tipo IV de Gel & Coombs)
Início	Imediato (minutos a horas) após a exposição à droga e luz solar	Pode ser tardio (horas a dias) após a exposição à droga e luz solar
Distribuição	Geralmente confinada à pele exposta	Pode acometer a pele não exposta
Dose-dependente	Sim	Não
Potencial de reatividade cruzada	Não	Sim
Potencial de erupção persistente à luz	Não	Sim
Características clínicas	Queimadura solar exagerada	Eczema
Potencial de alterações pigmentares	Alto	Baixo

nais orais¹. A foto-onicólise pode ser a única manifestação de fototoxicidade em indivíduos com pele muito pigmentada¹.

Já a *reação fotoalérgica* é bem mais rara e é deflagrada por meio de reação imunológica do tipo tardio induzida pela radiação UVA (320-400 nm), mais frequentemente, e também em alguns casos pela radiação UVB (290-320 nm), após período de latência de 24 a 48 horas no qual ocorre a sensibilização¹. Postula-se que, quando a luz reage com a droga ou um metabólito da droga na pele, estes produtos sofrem alterações estruturais e se tornam um



Figura 4 Reação de fotossensibilidade ao voriconazol.



Figura 5 Reação de fotossensibilidade ao voriconazol.



Figura 6 Reação de fotossensibilidade ao voriconazol.

hapteno, o qual se combina com uma proteína da pele, formando o complexo hapteno-proteína (um antígeno completo)¹. Na administração subsequente da mesma droga surgem o prurido e as reações inflamatórias que, em geral, acabam por ultrapassar as áreas de pele fotoexpostas, ocorrendo uma disseminação simétrica. Com a suspensão da droga, os sintomas desaparecem em alguns dias ou semanas. Uma vez que o paciente tenha se sensibilizado à droga, quantidades mínimas dela são requeridas subsequentemente para produzir a reação fotoalérgica¹. Assim, as reações fotoalérgicas podem ocorrer de forma aguda, subaguda ou crônica, geralmente com quadro papulovesicular, eczematoso e intensamente pruriginoso, que geralmente surge 24 horas ou mais após exposição à droga e à luz (1 a 14 dias após a exposição solar)¹. Dessa forma, os pacientes fotoalérgicos a uma determinada droga não deveriam nunca mais ser expostos a ela¹.

As drogas relacionadas à erupção de fotossensibilidade e o tipo de reação podem ser consultados na Tabela 2.

Tabela 2 Medicamentos fotossensibilizantes

Classe	Medicamento	Reação fototóxica	Reação fotoalérgica
Antibióticos	Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina)	+	–
	Sulfonamidas	+	–
	Tetraciclina (doxiciclina, tetraciclina)	+	–
Anti-histamínicos	Prometazina	+	+
	Ciproheptadina	+	+
	Difenidramina	+	+
	Hidroxizina	+	–
Antifúngicos	Itraconazol	+	+
	Voriconazol	+	–
Agentes cardiovasculares	Amiodarona	+	–
	Diltiazem	+	–
	Quinidina	+	+
Diuréticos	Furosemida	+	–
	Hidroclorotiazida	+	+
Hipoglicemiantes orais	Sulfonilureias (glipizida, gliburida)	–	+
Neurolépticos	Fenotiazinas (clorpromazina, fenazina, tioridazina, flufenazina)	+	+
	Tioxantenos (chlorprothixene, thiothixene)	+	=
Anti-inflamatórios não hormonais	Celocoxib	–	+
	Ibuprofeno	+	–
	Cetoprofeno	+	+
	Naproxeno	+	–
Retinoides	Acitretina	+	–
	Isotretinoína	+	–
Filtros solares	Benzofenonas	–	+
	Cinamatos	–	
	Ácido para-aminobenzoico (PABA)	+	+
	Salicilatos	–	+
Fragrâncias	Musk ambrette	–	+
	6-methylcoumarin	–	+

Adaptada de Dubakiene R, Kupriene M².



Figura 7 Reação de fotossensibilidade com queilite ao voriconazol.



Figura 8 Reação de fotossensibilidade provocada pela prometazina.

Referências bibliográficas

1. Zammit ML. Photosensitivity: light, sun and pharmacy. J Malta Coll Pharm Pract. 2010;16:12-7.
2. Dubakiene R, Kupriene M. Scientific problems of photosensitivity. Medicina (Kaunas). 2006;42(8):619-24.

Erupções liquenoides

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

São lesões em tudo semelhantes às do líquen plano, por ser uma erupção papular violácea com ou sem envolvimento oral. A erupção, embora extensa, envolve a extremidade e o tronco (Figuras 1 e 2), podendo se desenvolver semanas ou meses após o uso da droga, indicando hipersensibilidade retardada. Tende a deixar mancha hipercrômica ao regredir.

As drogas que podem causar esse tipo de reação são antimaláricos, furosemida, ouro, captopril, metildopa, diuréticos tiazídicos, agentes hipoglicemiantes orais, carbamazepina, fenitoína, lítio e betabloqueadores. Recentemente tem-se atribuído aos anti-H2 e diuréticos tiazídicos a possibilidade

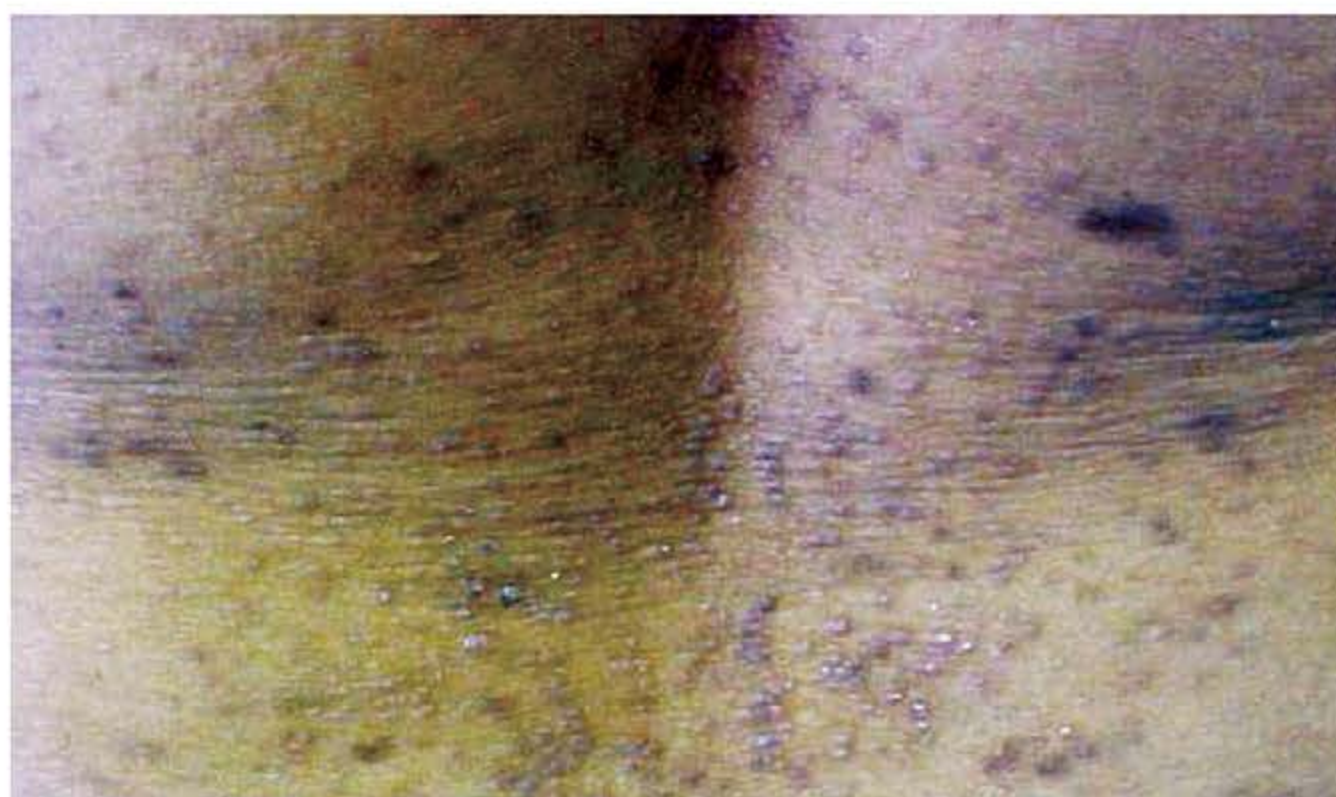


Figura 1 Erupção liquenoide causada por droga (tronco).



Figura 2 Erupção liquenoide causada por droga (extremidade).

de causarem uma erupção liquenoide principalmente em áreas fotoexpostas e que lembra o lúpus eritematoso discoide (Figuras 3 e 4). Na Tabela 1 podemos observar as diferentes drogas responsáveis por erupções liquenoides¹.

Na histopatologia, observa-se um infiltrado inflamatório em faixa em íntima aposição com a epiderme, a qual demonstra graus variados de atrofia



Figura 3 Erupção liquenoide provocada pelo captopril.

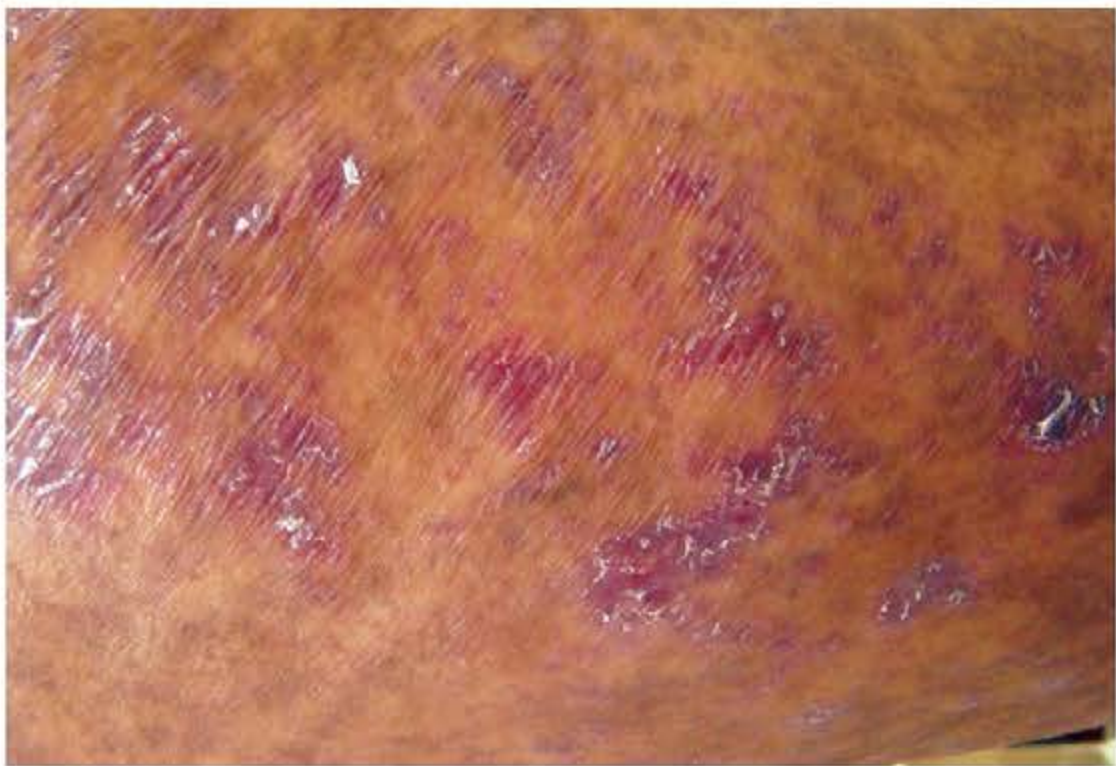


Figura 4 Erupção liquenoide provocada pelo omeprazol.

Tabela 1 Algumas drogas relatadas como causadoras de erupções liquenoides

Classe medicamentosa	Exemplos
Anti-hipertensivos	Captopril, enalapril, atenolol, labetalol, propanolol, nifedipina
Diuréticos	Hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona
Anti-inflamatórios não hormonais	Ibuprofeno, indometacina, naproxeno, sundilac
Derivados fenotiazínicos	Clorpromazina, levomepromazina, metopromazina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína
Antifúngicos	Cetoconazol
Agentes quimioterápicos	Hidroxiureia, 5-fluoracil
Antimaláricos	Cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina
Agentes hipoglicemiantes orais	Clorpropamida, tolazamida
Metais	Ouro, arsênico, bismuto, mercúrio
Drogas antituberculosas	Etambutol, isoniazida, estreptomicina, cicloserina
Miscelânea	Alopurinol, dapsona, iodetos e radiocontrastes iodados, interferon- α , mesalazina, omeprazol, penicilamina, sulfassalazina, tetraciclina, pravastatina

Adaptado de Pua VS, Scolyer RA, Barnetson RS².

e/ou hiperplasia com alterações epiteliais degenerativas que incluem vacuolização, disqueratose e queratinócitos apoptóticos acumulados na derme papilar (corpos citoides). Pode haver a extensão de um infiltrado com predomínio de linfócitos, com eosinófilos de permeio, plasmócitos e histiócitos agrupados de forma perivascular na derme média.

As fotodermatites liquenoides constituem erupções fotoalérgicas que, sob o ponto de vista histopatológico, se apresentam com um padrão liquenoi-de². Podem lembrar o líquen plano tanto no aspecto clínico como no histopa-tológico². As lesões são constituídas por placas eritemato-violáceas². O pruri-do é relatado pela metade dos pacientes acometidos². A regressão das lesões geralmente ocorre depois de dois meses, embora em alguns pacientes persis-tam por longos períodos². Admite-se que a sensibilidade persistente em alguns pacientes seja decorrente de doses muito baixas do agente que persistem na pele por um período muito longo ou de absorção lumínica por fotossensibili-zantes endógenos que produzem níveis baixos das mesmas proteínas danifica-das (fotoantígenos) previamente formadas pelo agente fotossensibilizante². É comum a hiperpigmentação pós-inflamatória residual nesses pacientes.

Tabela 2 Agentes mais frequentemente relatados como causadores de fotodermatite liquenoide²

Grupo	Agente
Antiarrítmicos	Quinidina
Antibióticos	Demeclociclina Esparfloxacina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina
Antimaláricos	Quinina
Anti-hipertensivos	Enalapril Diltiazem
Antimetabólicos	Leflunomida Fluorouracil
Antilipídêmicos	Fenofibrato
Antiplaquetários	Clopidogrel
Antituberculostáticos	Etambutol Isoniazida Pirazinamida
Diuréticos	Hidroclorotiazida Torsemida
Anti-inflamatórios não hormonais	Nimesulida Diflunisal
Fragrância	Musk ambrette
Plantas	Parthernium hysterophorus
Psicoterápicos	Clorpromazina Tioridazina



Figura 5 Erupção liquenoide com fotossensibilidade. Notar a área poupada pela cobertura da pele pelo relógio.



Figura 6 Erupção liquenoide com fotossensibilidade. Notar a área poupada pela cobertura da pele proporcionada pela sandália.

Referências bibliográficas

1. Pua VS, Scolyer RA, Barnetson RS. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption. *Australas J Dermatol.* 2006;47(1):57-9.
2. Collazo MH, Sánchez JL, Figueroa LD. Defining lichenoid photodermatitis. *Int J Dermatol.* 2009;48:239-42.

Erupção fixa medicamentosa

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Foi nomeada por Brocq como “*éruptio-erythematopigmentée fixée*” e relacionada ao uso de antipirina¹.

Também chamada de erupção fixa a droga (EFD), é caracterizada pelo surgimento de uma ou várias lesões, acastanhadas (pigmentares) ou eritematosas (não pigmentares), eventualmente com bolha central, circunscrita (Figuras 1 a 3), de recorrência no mesmo local a cada administração da droga causadora, podendo haver sensação de queimação e/ou prurido^{1,2}. A presença de erupção fixa medicamentosa, como o próprio nome mostra, é virtualmente



Figura 1 Erupção fixa medicamentosa. Halo periférico eritematoso com confluência de vesículas no centro.



Figura 2 Erupção fixa medicamentosa. Confluência de vesículas determinou a formação de bolha.



Figura 3 Erupção fixa medicamentosa. Duas lesões concomitantes.

patognomônica de reação à droga². Pode haver associação de prurido, queimação ou dor. Os locais de predileção são as regiões periorificiais da face, genitais e região sacral, porém pode ser disseminada (Figura 4). Há distribuições incomuns, como nas axilas (Figura 5). Além da forma clássica, podem ocorrer apenas eritema, lesão urticada, hipermelanose periorbital ou generalizada, ou eventualmente erupção fixa bolhosa, como relatado com drogas antitumorais, como o paclitaxel. As lesões surgem 30 minutos a 8 horas após a administração da droga e persistem por dias ou semanas. Em alguns casos, foram descritos casos de erupção fixa medicamentosa nos parceiros sexuais (sensibilizados previamente) de indivíduos que utilizaram a droga ofensora³.

Como em alguns casos pode haver a formação de vesículas, bolhas e pele desnuda, em formas extensas, a erupção fixa medicamentosa generalizada (Figura 6) pode ser confundida com eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica¹. No entanto, a marca indelével do diagnóstico é o reaparecimento das lesões precisamente sobre a pele previamente acometida, quando o agente ofensor é reutilizado¹. A hiperpigmentação residual depois da remissão do quadro agudo é um desfecho inevitável na maioria dos casos (Figura 4)¹. A maioria dos casos de erupção fixa medicamentosa ocorre com medicamentos ingeridos, e em menor frequência, com os injetados³.



Figura 4 Erupção fixa medicamentosa disseminada.



Figura 5 Erupção fixa medicamentosa na axila.

Uma forma distinta de erupção fixa medicamentosa é denominada *erupção fixa a droga não pigmentada* (EFDNP), descrita por Shelley & Shelley em 1987, em que grandes placas simétricas eritematosas, bem delimitadas, dolorosas, rapidamente aparecem e reaparecem nos locais exatos onde anteriormente foram observadas¹. Essas lesões remitem sem hiperpigmentação residual ou qualquer lesão residual em um período entre 2 e 3 semanas¹.

A frequência da EFD é variável, sendo afetada por fatores como área geográfica, disponibilidade dos medicamentos, frequência de uso, grupo etário, entre outros¹. Entre pacientes dermatológicos, sua incidência parece variar entre 2,5 e 22%¹. Todas as faixas etárias são vulneráveis, sendo que a maioria dos casos parece se concentrar entre os 20 e os 40 anos de vida¹.

A EFD parece ser decorrente de uma expressão exacerbada do ICAM-1 pelos queratinócitos e de expressão endotelial da E-selectina e moléculas de adesão vascular.

Os medicamentos mais envolvidos são: fenofaleína, tetraciclina, sulfonamidas, penicilinas, amoxicilina, clindamicina, claritromicina, fluoroquinolonas, metronidazol, anti-histamínicos (cetirizina, hidroxizina, loratadina, difenidramina), ticlopidina, descongestionantes nasais (amlexanox, citiolone, codeína e pseudoefedrina), trimetoprim, antifúngicos (cetoconazol, fluconazol, terbinafina), dapsona, ácido para-aminossalicílico, antimaláricos, rifampicina, nifedipina, atenolol, levamisol, lidocaína, metronidazol, opiáceos,



Figura 6 Erupção fixa medicamentosa com lesões múltiplas.

anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, dipirona, AAS, indometacina, paracetamol, ibuprofeno, fenilbutazona, naproxeno, ácido mefenâmico, piroxicam, celecoxib, paclitaxel, alopurinol, toxina botulínica e barbitúricos e outras drogas relacionadas na Tabela 1¹. São relatadas reações cruzadas por semelhança molecular, como entre tetraciclina e doxiciclina². A pseudoefedrina caracteristicamente causa uma EFDNP.

As erupções fixas desencadeadas pela oxifenbutazona causam mais acometimento mucoso, as tetraciclina, envolvimento genital frequente e o sulfametoxazol-trimetropim, acometimento labial².

O envolvimento das membranas mucosas, como boca, lábios (Figuras 7 e 8), glândula peniana, genital, área perineal e língua é relativamente comum¹. Surgimento abrupto de lesões bolhosas ou erosões consiste na morfologia mais comum, podendo ou não haver concomitância de lesões na pele¹. Na glândula peniana se apresenta como balanite em homens com pênis não circuncidado, sendo nestes casos geralmente causado por sulfonamidas ou tetraciclina¹. Máculas pigmentadas na língua podem ser o sinal de prévia EFD¹. Alguns autores correlacionaram a maior frequência de associação entre o uso de cotrimoxazol e lesões na mucosa genital, de naproxeno e oxicanos com lesões

Tabela 1 Drogas relacionadas à erupção fixa medicamentosa

Aciclovir	Docetaxel
Ácido pipemídico	Etenzamida
Ácido tolfenâmico	Fenilpropanolamina
Ácido tranexâmico	Foscarnet
Alopurinol	Hidralazina
Atenolol	Interferon
Benzoato de sódio	Iomeprol (meio de contraste)
Cateterização cardíaca	Iopamidol (meio de contraste)
Ciclizina	Magnésio trisilicato
Ciproterone	Melatonina
Clioquinol	Multivitamínico/multimineral
Clorexidina	Omeprazol
Colchicina	Paracetamol
Dextrometorfano	Proclorperazina
Dimenidrinato	Tartrazina (aditivo alimentar)
Dipirona	Tosufloxacina



Figura 7 Erupção fixa medicamentosa com lesão no lábio superior à direita.



Figura 8 Erupção fixa medicamentosa com acometimento labial em fase de hiperchromia.

nos lábios e de dipirona com lesões no tronco (Figura 9) e extremidades¹. Foi também relatado o aparecimento de lesões em locais de trauma e também em áreas de imunização prévia com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG)¹.

Quando ocorre na falange distal, pode simular quadro de paroníquia aguda³.

Pode haver distribuição linear das lesões ao longo de estruturas anatômicas, como vasos sanguíneos ou linfáticos e nervos, bem como fenômeno de Koebner ou disposição ao longo das linhas de Blaschko².

A patogênese da EFD, de acordo com a nova subclassificação das reações imunes tipo IV de Gel & Coombs, é o tipo IVc, em que as células T citotóxicas têm função predominante⁴. Demonstrou-se a presença de linfócitos T CD8⁺αβ⁺ de memória que persistem intraepidermicamente na pele dos doentes com lesão prévia de EFD, onde exercem uma função central na reativação das lesões, quando ocorre nova exposição ao medicamento ofensor⁴.



Figura 9 Erupção fixa induzida por dipirona com lesões múltiplas hipercrômicas em fase de remissão.

Faz-se a hipótese de que a droga estimula os queratinócitos no local previamente acometido de forma $\text{TNF}\alpha$ -dependente, e determina a expressão muito rápida do ICAM-1. Assim, os linfócitos T CD8^+ que persistiram em locais de antigas lesões de EFD são capazes de liberar rapidamente grandes quantidades de $\text{INF}\gamma$, após estimulação pelo ICAM-1, o que resulta em uma reação exacerbada inflamatória neste local⁴. Presume-se que a expressão elevada de FAZ nos queratinócitos lesionados e o aumento da citotoxicidade dos linfócitos T CD8^+ induzem a apoptose dos queratinócitos naquele local, predominantemente na camada basal da epiderme ou mucosa, via interação FAS-FAS ligante⁴. Por outro lado, uma migração transitória de linfócitos T CD4^+ reguladoras (Treg) na epiderme também ocorre nas lesões ativas, determinando a secreção de IL-10, o que induz a resolução da atividade da lesão⁴.

Referências bibliográficas

1. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruptio (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol*. 2006;45:897-908.
2. Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(5):277-85.
3. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol*. 2007;17(3):201-8.
4. Ozkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:181-8.

Púrpura

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

A púrpura induzida por drogas geralmente acompanha outras reações cutâneas às drogas, como eritema multiforme, vasculite necrotizante, eritema nodoso e erupção fixa a drogas. Decorre de vasculite ou de trombocitopenia, que por sua vez podem ter gênese alérgica ou não alérgica. Na púrpura trombocitopênica, por mecanismo alérgico (imune), a droga se liga às plaquetas e forma um complexo plaquetas + droga + IgE, causando a lise plaquetária, que se traduz clinicamente pelo surgimento de petéquias ou equimoses na pele e de hemorragias nas mucosas, principalmente nas crianças.

A trombocitopenia induzida por droga (TID), a qual inclui também a trombocitopenia induzida por bebidas, alimentos e ervas medicinais, constitui um grande problema hematológico¹. A TID aparece subitamente, em geral é grave e pode causar sangramento e óbito¹. Em pacientes previamente assintomáticos, frequentemente a TID é confundida com púrpura trombocitopênica autoimune (PTI), resultando em tratamento inadequado¹.

Diante de suspeita de TID, uma série de perguntas relativas à sequência da avaliação e manejo destes doentes é levantada¹:

1. Quando suspeitar de TID?

Em toda ocorrência inesperada de trombocitopenia grave ou no caso de doentes com episódios recorrentes de trombocitopenia com recuperação rápida, devemos sempre lembrar da possibilidade de TID, como aquela

- induzida por bebidas contendo quinina, como as águas tônicas e limona-
das com tônica, alimentos como tahine (pasta de gergelim), remédios de
ervas, como chá chinês (Jui), e feijão egípcio *Lupinus termis*.
2. Qual entre as múltiplas drogas (ou bebidas, alimentos ou ervas medici-
nais) que o paciente ingeriu pode ter sido responsável pela TID?
Há múltiplas fontes de pesquisa de drogas que causam TID. No entan-
to, a melhor evidência de que uma determinada droga pode ser causa
da TID é obtida quando ela preenche critérios de causalidade preconiza-
dos pelo grupo mantenedor do sítio eletrônico www.ouhsc.edu/platelets
(Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 Critérios de avaliação de dados de casos individuais de trombocito-
penia induzida por droga (TID)

1. Administração da droga precedeu a trombocitopenia; recuperação completa da trombocitopenia e manutenção após a retirada da droga
2. Outras drogas antes da trombocitopenia foram mantidas ou reintroduzidas após a retirada da droga suspeita
3. Outras etiologias de trombocitopenia foram excluídas
4. A reexposição à droga resultou em recorrência da trombocitopenia
Níveis de evidência:
1. Definitivo: todos os quatro critérios preenchidos
2. Provável: 1 a 3 critérios preenchidos
3. Possível: um critério preenchido
4. Improvável: critério número 1 não preenchido
5. Dados não avaliáveis*

Tabela 2 Critérios para avaliação de grupo de dados

Níveis de evidência:
1. Definitivo: estudos clínicos randomizados controlados demonstrando frequência significati- vamente maior de trombocitopenia em um grupo no qual a droga foi administrada
2. Provável: estudos clínicos não randomizados demonstrando frequência maior de trombocitopenia em um grupo no qual a droga foi administrada
3. Possível: série de casos sem controles relatando trombocitopenia associada com o uso de uma droga
4. Dados não avaliáveis*

*Critérios para dados não avaliáveis: dados do paciente insuficientes no relato; contagem de plaquetas não inferior a 100.000/mm³; droga citotóxica; supressão medular; substância (agente) não terapêutica ou utilizada de maneira não terapêutica; doença induzida por droga além da trombocitopenia; paciente menor que 16 anos.

Desta forma, com o uso desses critérios de seleção para causalidade obteve-se uma relação de 21 drogas com 5 ou mais relatos na literatura que apresentaram evidência definitiva ou provável de serem indutoras de trombocitopenia (Tabela 3).

Tabela 3 Drogas mais frequentemente relacionadas à trombocitopenia

Droga*	Evidência definitiva	Evidência provável
Ácido nalidíxico	1	5
Abciximab	6	7
Acetaminofen	3	4
Carbamezapina	0	10
Clorpropamida	0	5
Cimetidina	1	5
Danazol	3	4
Diclofenaco	2	3
Efalizumab	0	6
Eptifibatide	2	7
Hidroclorotiazida	0	5
Interferon-α	1	6
Metildopa	3	3
Quinidina	26	32
Quinina	14	10
Ranitidina	0	5
Rifampicina	5	5
Tirofiban	2	6
Sulfametoxazol/trimetoprim	3	12
Sais de ouro	0	11
Vancomicina	3	4

*Dados de www.ouhsc.edu/platelets. As drogas que foram selecionadas para compor esta tabela tinham 5 ou mais relatos publicados referentes a dados de pacientes individuais ou grupo de dados com evidência de causalidade definitiva ou provável com a trombocitopenia¹.

3. Como pode ser confirmada a etiologia da TID?
- Na maioria dos doentes nos quais a etiologia medicamentosa é documentada por critérios clínicos (Tabelas 1 e 2), podem ser demonstrados anticorpos reativos antiplaquetários dependentes da droga¹. No entanto, tais

testes não são disponíveis largamente em escala comercial e têm limitações de sensibilidade¹.

4. Qual o curso clínico e o manejo apropriado da TID?

A TID tipicamente tem início abrupto com grave trombocitopenia, com o nadir de plaquetas em geral abaixo de $20.000/\text{mm}^3$, o que determina sangramentos clinicamente importantes e óbitos. O curso esperado de recuperação da trombocitopenia começa dentro de 1 a 2 dias após a retirada da droga e completa-se geralmente em uma semana. Podem ser necessárias transfusões de plaquetas para conter hemorragias; o uso de corticosteroides muitas vezes é empregado porque o diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune não pode ser excluído. Quando se suspeita de TID, é apropriado parar a corticoterapia abruptamente após a contagem plaquetária retornar ao normal. Caso a trombocitopenia recorra – e se está convencido de que o doente não se expôs à droga novamente –, o diagnóstico de TID é excluído. Os anticorpos droga-dependentes podem persistir por muitos anos, de forma que os pacientes devem ser advertidos a evitar indefinidamente a droga que causou trombocitopenia. Por exemplo, a trombocitopenia induzida por quinidina pode ocorrer mesmo se o paciente não se expôs à droga nos últimos 10 anos.

A púrpura não trombocitopênica é uma coagulopatia. A dose exagerada de anticoagulante inicia as hemorragias cutâneas (petéquias) que progridem para hemorragia difusa (equimoses) ou a corticoterapia sistêmica prolongada acaba por levar a uma fragilidade dos vasos, que tendem à ruptura e hemorragia subcutânea. As púrpuras não trombocitopênicas são causadas por corticosteroides, heparina e cumarínicos.

Referência bibliográfica

1. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;153-8.

Vasculite cutânea

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Vasculite é um termo histológico que inclui inúmeros quadros clínicos. A vasculite pode ser deflagrada, entre outras causas, por drogas, por meio de mecanismos imunes ainda não esclarecidos, sendo então chamada de vasculite por hipersensibilidade ou vasculite leucocitoclástica. O quadro cutâneo mais encontrado é o da púrpura palpável das extremidades. Porém, na dependência da profundidade em que se dá a alteração vascular, outros aspectos podem surgir, como máculas eritematosas, erupção purpúrica maculopapulosa (Figura 1), pápula urticada, púrpura, petéquia, pústulas, bolhas (Figura 2), necrose cutânea (Figura 3) e ulceração (Figura 4). Algumas ve-



Figura 1 Púrpura palmar decorrente de vasculite de pequenos vasos induzida por diclofenaco.



Figura 2 Vasculite induzida por propiltiouracil com bolha hemorrágica.



Figura 3 Vasculite ANC positiva com necrose cutânea induzida pelo propiltiouracil.



Figura 4 Ulcerações em vasculite induzida pelo diclofenaco.

zes as vísceras também estão comprometidas. Virtualmente qualquer droga pode provocar vasculite em um paciente predisposto.

O protótipo de uma reação à droga do tipo vasculite é uma vasculite leucocitoclástica moderada, caracterizada por um infiltrado perivascular e intersticial esparso, neutrofílico, com neutrófilos degenerados, acompanhado por leve deposição de fibrina nos vasos e hemorragia na derme. Outras características podem incluir um componente linfocitário proeminente e discreta eosinofilia tecidual.

A púrpura de Henoch-Schoenlein é a forma aguda da vasculite leucocitoclástica, apresentando hemorragia cutânea, bolhas e necrose pronunciada, podendo cursar com febre, artralgia e mal-estar geral. Há relatos de drogas envolvidas, como penicilinas, pirazolonas, sulfas e tiouracil. O uso recente de GMC-SF e de G-CSF para o tratamento da neutropenia de pacientes portadores do HIV, da anemia aplástica, mielodisplasia ou neutropenia congênita tem levado ao surgimento de reações cutâneas do tipo dermatoses neutrofílicas, como pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, foliculite neutrofílica e vasculite. Eventualmente, essas reações podem ser do tipo pápulas anulares disseminadas.

Entre as drogas que são descritas como causadoras de vasculite leucocitoclástica destacam-se fenilbutazona, indometacina, alopurinol, penicilinas, eritromicina, sulfonamidas, diuréticos tiazídicos e hidantoína. Na literatura descrevem-se casos com aspecto clínico da púrpura de Henoch-Schonlein causados pelo ácido acetilsalicílico, penicilinas, quinina, propiltiouracil e ouro. Formas de vasculites pustulosas têm sido relatadas com o uso de naproxeno, penicilinas, ampicilina, amoxicilina, furosemida, diltiazem, carbamazepina e mercúrio. As púrpuras pigmentosas crônicas, nas quais ocorre uma vasculite linfocitária, podem estar relacionadas à exposição a bromexina, carbromal, itraconazol, anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e bromisoval.

Casos de vasculite simulando a poliarterite nodosa têm sido observados em paciente sob uso de ácido acetilsalicílico, sulfassalazina, alopurinol, sulfonamidas, sulfametoxazol, quinidina, fenitoína e meprobamato. Particularmente o propiltiouracil, a minociclina e a hidralazina têm causado uma grave síndrome vasculítica de hipersensibilidade, com um espectro extenso de manifestações lúpus-símile, em que ocorre por vezes a síndrome pulmo-

Tabela 1 Drogas mais frequentemente relacionadas às vasculites¹

Antibióticos	Cefotaxime e minociclina
Drogas antitireoidianas	Propiltiouracil, benziltiouracil, carbimazole e metimazol
Agentes anti-TNFα	Etanercepte, adalimumab e infliximab
Agentes psicoativos	Clozapina e tioridazina
Miscelânea	Alopurinol, D penicilamina, hidralazina, levamisol, fenitoína e sulfassalazina

nar renal, com hemorragias pulmonares e glomerulonefrite necrotizante em crescente e positividade dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA e cANCA).

As formas histopatológicas com vasculite leucocitoclástica grave, com acometimento de toda a derme, típicas de síndromes com vasculites sistêmicas, não são observadas, em geral, nas vasculites induzidas por drogas. O padrão de vasculite granulomatosa por droga é incomum. Uma reação vascular linfocitária com hemorragia pode ser observada dentro do espectro das vasculites induzidas por droga, contudo, em geral há eosinofilia tecidual, sendo a trombose da luz vascular geralmente não relatada, o que é por sua vez típico nas vasculites linfocíticas das doenças autoimunes do tecido conectivo.

Relataram-se casos de púrpuras pigmentosas atípicas associadas ao uso de medicamentos, nas quais se encontra uma vasculopatia linfocitária com atipia linfoide e epiteliotropismo mimetizando uma forma de micose fungoide púrpura pigmentosa-*similar*, constituindo um pseudolinfoma. Cerca de 20% desses casos apresentaram rearranjo clonal do infiltrado linfocitário, e nesses casos nenhum se resolveu com a retirada da droga suspeita.

Referência bibliográfica

1. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. The Netherl J Med. 2012;70(1):12-7.

Onicopatias induzidas por drogas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Vários medicamentos podem determinar onicopatias ou alterações ungueais, geralmente transitórias, ou até mesmo permanentes nas unhas. A frequência dessas alterações é variável, porém, com a exposição a determinados grupos farmacológicos, pode ser extremamente elevada, o que ocorre, por exemplo, com o uso de agentes taxanos na quimioterapia, que provocam alterações em cerca de 44% dos indivíduos expostos a estas drogas^{1,2}. As alterações ungueais decorrentes da exposição medicamentosa podem acometer várias unhas ou todas as vinte unhas do doente e geralmente demonstram relação temporal com o uso das drogas².

As alterações ungueais podem resultar de toxicidade da matriz ungueal, do leito ungueal, dos vasos sanguíneos que irrigam o aparato ungueal ou dos tecidos periungueais²⁻⁴. As manifestações clínicas são variadas, podendo incluir mudança na velocidade de crescimento da unha (geralmente redução), maior fragilidade da lâmina ungueal, descoloração da unha (p. ex., linhas de Mees), depressões transversais da lâmina (linha ou sulco de Beau), hiperpigmentação, onicólise (descolamento do leito ungueal) com formação de abscessos subungueais assépticos, foto-onicólise, onicomadese, anoníquia por perda da unha pós-onicólise, paroníquia e granulomas piogênicos nos tecidos periungueais^{2,5}.

Algumas alterações ungueais são assintomáticas e ocasionam apenas problemas cosméticos, mas outras podem causar dor e desconforto, interferindo com a deambulação e as atividades diárias do doente².

As drogas que parecem mais frequentemente produzir alterações ungueais incluem os retinoides, indinavir e os agentes quimioterápicos anticâncer³. Entre os agentes quimioterápicos que mais determinam onicopatias, os taxanos e as antraciclinas são os mais comuns⁴. Os regimes de uso destas drogas também podem influenciar a incidência das anormalidades ungueais que elas determinam, como, por exemplo, nos casos relacionados ao uso semanal do paclitaxel⁴. Todos os agentes quimioterápicos podem determinar redução da taxa de crescimento ungueal e fragilidade da lâmina, linhas de Mees e linha de Beau². A hiperpigmentação pode ocorrer com o uso de ciclofosfamida, hidroxiureia e fluoropirimidinas (p. ex., 5-fluorouracil) e especialmente as antraciclinas (p. ex., daunorubicina e doxorubicina). A onicólise dolorosa com abscessos subungueais estéreis pode ser causada pelos taxanos (p. ex., docetaxel, paclitaxel) e antraciclinas (p. ex., doxorubicina)². A onicocriptose (unhas encravadas) e a formação de granuloma piogênico geralmente ocorrem com o uso de inibidores da tirosina quinase do receptor de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente erlotinib e gefitinib².

As onicopatias se relacionam com seu local anatômico de origem no aparato ungueal (Tabela 1)².

Tabela 1 Onicopatias

Área afetada do aparato ungueal	Sintoma ou sinal
Matriz	Linhas de Beau Onicomadese Fragilidade ungueal Leuconíquia verdadeira Melanoníquia
Leito ungueal	Onicólise Foto-onicólise Leuconíquia aparente Pigmentação dérmica Onicólise hemorrágica
Prega ungueal	Paroníquia Granuloma piogênico
Vasculatura do aparato ungueal	Hemorragias Isquemia

Onicopatias por drogas de uso sistêmico

Onicopatias por dano da matriz ungueal

Várias drogas interferem com o metabolismo do queratinócito e a cinética e queratinização da matriz ungueal². Um dano grave produz uma diminuição abrupta ou parada da atividade mitótica destas células, com o aparecimento de linhas de Beau ou onicomadese². O afinamento da lâmina indica leve insulto, determinando fragilidade ungueal ou diminuição da velocidade de crescimento da lâmina ungueal. Outro sinal de dano temporário na queratinização é o surgimento de verdadeira leuconíquia².

Linhas de Beau

São causadas pela diminuição transitória da atividade mitótica dos queratinócitos da porção proximal da matriz, e manifestam-se como depressões transversas na superfície da lâmina ungueal, formando sulcos (Figuras 1 e 2). A profundidade da depressão indica a intensidade de dano à matriz, e sua largura, a duração do insulto^{2,5}. Geralmente acometem todas as unhas e surgem poucas semanas após o uso da medicação. São comuns em quimioterapia e podem refletir os diferentes ciclos dela². Todos os quimioterápicos podem causar linhas de Beau, porém são mais comuns com os ciclos combinados e em altas doses, como docetaxel-cisplatina-fluorouracil. Com a suspensão das drogas, a matriz geralmente volta à sua atividade normal.

Onicomadese

Descreve o descolamento da unha ou a formação de um sulco que divide a lâmina ungueal em duas partes. Ao contrário da onicolise, que surge distalmente, a onicomadese surge na porção proximal. Além das drogas, processos infecciosos podem causar onicomadese, como escarlatina, doença de Kawasaki, doença mão-pé-boca, etc. Pode ser encontrada no pênfigo vulgar e na síndrome de Stevens-Johnson. Constitui um grau extremo de sulco de Beau. Pode ocorrer com quimioterápicos (em geral, ciclofosfamida e vincristina)⁶, ácido valproico, radioterapia, uso de carbonato de lítio, carbamazepina e cloxacilina².



Figura 1 Linhas de Beau em paciente submetido a três ciclos sucessivos de cisplatina.



Figura 2 Linhas de Beau e discreta onicólise na unha do dedo à direita, em paciente submetido a três ciclos sucessivos de cisplatina.

Leuconíquia verdadeira

Pode se manifestar como manchas brancas localizadas ou lineares, ou ainda em toda a lâmina ungueal, denominando-se respectivamente leuconíquia pontuada, leuconíquia estriada e leuconíquia total². Geralmente é causada por quimioterápicos ou radiação, sulfonamidas, pilocarpina e arsênico. Quando em linhas finas transversas (linhas de Mees), pode indicar envenenamento crônico pelo arsênico².

Afinamento e fragilidade da lâmina ungueal

Ocorrem por dano leve dos queratinócitos da matriz ungueal. A fragilidade ungueal pode ser induzida por drogas e se apresentar como onicosquizia lamelar, na qual camadas superiores da lâmina se destacam e forma-se uma quebra horizontal. Pode ocorrer com o uso de retinoides e quimioterápicos. A fragilidade pode predispor a onicocriptose (unha encravada) e formação de granulomas piogênicos, por quebra da porção distal e lateral da lâmina e com formação de espículas que penetram na prega ungueal lateral².

Onicopatias por dano dos queratinócitos do leito ungueal

Onicólise

É a separação da lâmina ungueal do leito, geralmente na porção distal. Normalmente ocorre por epidermólise por dano epitelial do leito e perda de adesão entre o leito e lâmina. Pode ocorrer até a formação de hemorragias dolorosas abaixo da lâmina ungueal descolada, o que é mais observado como resultado da toxicidade dos taxanos (p. ex., docetaxel, paclitaxel), antraciclinas, captopril⁶, anti-inflamatórios não hormonais⁶ e outros imunossupressores, como rituximab e sirolimo². Eventualmente ocorre com os retinoides também, pela descamação acelerada do estrato córneo no leito ungueal² (Figura 3).



Figura 3 Onicólise e hemorragia subungueal.

Foto-onicólise

Ocorre em várias doenças com fotossensibilização e com drogas². As mais implicadas estão relacionadas na Tabela 2. Pode ocorrer durante o tratamento e mesmo depois da retirada do medicamento ofensor. Pode ser dolorosa e a dor pode preceder o aparecimento clínico da onicólise².

Leuconíquia aparente

Este termo descreve uma pigmentação branca da unha que resulta de alterações do leito ungueal². Pode determinar dois quadros clínicos distintos: unhas meio-a-meio e linhas de Muehrcke². Nas unhas meio-a-meio, a porção ungueal proximal demonstra uma cor branca anormal que obscurece a lúnula, enquanto que a porção ungueal distal tem cor rósea, avermelhada ou acastanhada. As unhas meio-a-meio geralmente são resultado da ação de quimioterápicos². As linhas de Muehrcke ocorrem com aspecto de várias faixas opacas transversas brancas múltiplas que se arranjam em sentido paralelo à lúnula e que se separam entre elas por uma faixa de leito ungueal rosado normal. Inicialmente as linhas de Muehrcke foram descritas em doentes com hipoalbuminemia, com cada faixa correspondendo a um episódio de hipoalbuminemia que determina um edema da derme papilar do leito ungueal². Posteriormente, as linhas de Muehrcke foram descritas na doença hepática, síndrome nefrítica, má nutrição e com o uso de agentes citotóxicos. Tanto as unhas meio-a-meio como as linhas de Muehrcke são assintomáticas e não exigem tratamento².

Onicopatias por dano das pregas periungueais

Paroníquia e granuloma piogênico

Na paroníquia aguda, as pregas ungueais se apresentam intensamente eritematosas, edematosas e dolorosas². A paroníquia induzida por drogas pode aco-

Tabela 2 Medicamentos mais implicados em foto-onicólise

Tetraciclínas	Indapamida
Psoralenos	Benaxoprofeno
Fluoroquinolonas	Olanzapina e aripiprazole
Quinidina	Ácido aminolevulânico (ALA)
Clorazepato dipotássico	Griseofulvina

meter uma ou mais unhas e geralmente desenvolve-se rapidamente após o início do tratamento medicamentoso. Em geral, melhora gradualmente depois da interrupção do uso da droga e frequentemente é seguida por onicomadese² (Figura 4).

A paroníquia aguda é um efeito comum dos taxanos, por dano tóxico na prega ungueal proximal e pode ser também causada por múltiplas drogas, as quais causam paroníquia e granuloma piogênico (isotretinoína, etretinato), retinoides tópicos (tazaroteno e tretinoína), antirretrovirais (particularmente o indinavir), inibidores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (em geral, cetuximabe, erlonitib, gefitinib) (Figura 5) e capecitabina.

A principal característica do granuloma piogênico induzido por droga é o acometimento de várias unhas tanto das mãos como dos pés. No entanto, as unhas dos pés são mais propensas devido à fricção crônica dos calçados e ao peso



Figura 4 Paroníquia, granuloma piogênico e onicólise após uso de capecitabina.



Figura 5 Paroníquia e granuloma piogênico devido ao uso de erlonitib.

do corpo². O granuloma piogênico induzido por droga geralmente ocorre na prega ungueal lateral, porém pode invadir o espaço subungueal e o leito ungueal².

Os granulomas piogênicos (GP) induzidos por retinoides em geral ocorrem em torno de 3 meses do início da terapêutica². A terapia antirretroviral (em geral indinavir, efavirenz) causa GP em torno de 6% dos doentes, com início das lesões entre 2 meses a 1 ano do início do tratamento². A explicação mais provável é de que os inibidores da protease têm um efeito retinóide-símile em decorrência da homologia entre sequências de aminoácidos da proteína 1 ligadora do ácido retinoico celular e o sítio catalítico da protease do HIV-1². O receptor específico do ácido retinoico passa a ser ocupado pela droga antirretroviral e assim aumenta a atividade da vitamina A e de seus análogos². O tratamento consiste na aplicação de esteroides tópicos, mupiroína e, quando factível, a substituição do agente antirretroviral.

Os inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (em geral, erlotinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab) produzem vários efeitos adversos dermatológicos, como erupção acneiforme, dermatite de radiação, prurido, mucosite, xerose, fissuras e, de forma muito frequente, a paroníquia com GP, os quais podem ocorrer em até 60% dos pacientes que recebem estas drogas². O desenvolvimento de paroníquia e GP pelos inibidores do EGFR é dose-dependente, com seu início geralmente após 6 semanas do uso da droga, e acomete um ou dois dedos das mãos e dos pés. Geralmente inicia a sua regressão após 1 a 2 meses do término do tratamento². O manejo dessa condição envolve desde medidas preventivas como sapatos largos, corte adequado das unhas, sabonetes antissépticos, combinados ao uso de esteroides tópicos como o clobetasol e, nas lesões infectadas, antibióticos sistêmicos (cefalosporinas, fluoroquinolonas), deixando-se a intervenção cirúrgica para casos selecionados².

Onicopatias por alterações dos vasos ungueais

Hemorragias

As hemorragias do leito ungueal podem se manifestar como hemorragias em estilhaço, indicando envolvimento de capilares do leito ungueal, ou como verdadeiros hematomas do leito, que resultam em hematomas subungueais². São frequentemente associadas à foto-onicólise, particularmente em decorrência

das quinolonas². Os agentes quimioterápicos podem causar hematomas ou hemorragias em estilhaço em decorrência de plaquetopenia (Figura 6).

Onicólise com hemorragias subungueais, junto com abscessos subungueais, pode ocorrer com o uso de taxanos (docetaxel, paclitaxel), antraciclina (doxorubicina) ou imunossupressores como rituximab e sirolimo².

Os inibidores da multiquinase, como sorafenib e sunitinib, podem produzir hemorragias subungueais em estilhaço, que se desenvolvem entre 2 e 4 semanas do início do tratamento e envolvem injúria dos capilares do leito ungueal. As hemorragias subungueais podem ocorrer com anti-inflamatórios não hormonais, ácido acetilsalicílico, varfarina, acitretina e radiação ionizante².

Alterações isquêmicas

Podem ocorrer por fenômeno de Raynaud induzido por drogas, como em alguns esquemas terapêuticos, particularmente no uso intralesional ou sistêmico com bleomicina. Podem também se dever ao uso de agentes beta-bloqueadores em doentes com doença vascular periférica, injeção intra-articular de floxacina (fluocoxacilina), a qual rapidamente leva à cianose e descoloração do leito ungueal sem a presença do pulso radial, e isquemia aguda de instalação rápida, com desenvolvimento de gangrena nos dedos das mãos⁷.

Pigmentação ungueal induzida por drogas sistêmicas

Pigmentação melânica

A ação tóxica de drogas sobre melanócitos pode ocasionar aumento de atividade dessas células, com produção excessiva de melanina². Pode produzir



Figura 6 Hematoma subungueal.

faixa pigmentada longitudinal única, denominada melanoníquia estriada, enquanto a ativação difusa dos melanócitos causa pigmentação de toda a lâmina ungueal, de forma que a unha mostra uma ou mais faixas longitudinais de cor castanha a negra². Raramente a ativação melanocítica resulta em faixas horizontais paralelas à lúnula. A melanoníquia induzida por droga resulta da atividade melanocítica na matriz distal². Pode ocorrer com antineoplásicos como doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida, dauronubicina, dacarbazina, 5-fluorouracil, metotrexato e hidroxiureia². A melanoníquia transversa pode ocorrer com a terapia com banho de elétrons, radioterapia, PUVA, infliximab e zidovudina, com cada faixa correspondendo a um ciclo de terapia. Os tratamentos combinados aumentam a possibilidade de melanoníquia.

Pigmentação não melânica

Ocorre por drogas de diferentes origens, como clofazimina, minociclina, antimaláricos (com hidroxicloroquina é extremamente raro) e rigotina².

Onicopatias por agentes tópicos

Alterações pigmentares

Pode ocorrer cromoníquia por preparações galênicas com vitamina C e nitrato de miconazol, com pigmentação da borda proximal em paralelo à cutícula². Derivados alifáticos e aromáticos dos fenóis e catecóis, corticosteroides, mercuriais, arsênico, parafenilenodiamina, ácido azelaico, tretinoína, cloroquina e flufenazina podem ocasionar hipopigmentação periungueal².

Reações irritativas e alérgicas

Muitos tópicos podem causar dermatite de contato irritativa ou alérgica nos tecidos periungueais e determinar alterações eczematosas agudas ou crônicas periungueais². Ureia pode causar irritação periungueal, especialmente se usada de forma oclusiva. Os imidazólicos podem produzir contato alérgico e a amorolfina em creme ou esmalte, também^{2,8}.

Anoníquia

Condição em que as unhas estão ausentes, pode ser congênita ou adquirida. Entre as formas adquiridas, encontram-se reações adversas a droga, geralmente intensas como nas dermatites de contato alérgicas exageradas, ou graves, como as reações adversas vesicobolhosas, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (Figura 7), as quais podem produzir formas transitórias de anoníquia ou mesmo permanentes.



Figura 7 Anoníquia decorrente de necrólise epidérmica tóxica.

Referências bibliográficas

1. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol*. 2003;14:333-7.
2. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-induced nail disease. *Clin Dermatol*. 2013;31:618-26.
3. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin*. 2007;25(2):215-21, vii.
4. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15(3):143-55.
5. Piraccini BM, Iorizzo M, Antonucci A, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(1):57-65.
6. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Safety*. 2007;30(11):1011-30.
7. Aghoutane EM, Fezzazi R, Elhaouati R, et al. Fingers necrosis after an accidental intra-arterial injection of flucloxacilline: case report. *Chir Main*. 2011;30:120-2.
8. Pérez-Varela L, Goday-Buján J, Piñeyro-Molina F, et al. Allergic contact dermatitis due to amorolfine in nail lacquer. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:281-3.

Erupções acneiformes

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Drogas ou medicamentos são uma causa comum de erupções que podem mimetizar a acne, tanto do ponto de vista clínico como do histopatológico, ou ainda ambos¹. Na acne vulgar, a lesão primária é o comedão, que se forma em decorrência da hiperqueratinização ductal, com posterior inflamação determinando a formação de pápulas e pústulas¹. Em oposição, nas erupções acneiformes induzidas por droga, a lesão inicial em geral já é inflamatória, com os comedões ocorrendo eventualmente e de forma secundária¹. Nos casos de erupções acneiformes medicamentosas nas quais biópsias são executadas, a alteração histopatológica inicial é a espongiose, seguida por infiltrado linfocitário e neutrofílico¹. São aspectos importantes das erupções acneiformes por droga¹:

- ♦ a distribuição não habitual das lesões;
- ♦ seu aspecto monomorfo;
- ♦ sua ocorrência em faixa etária além da comum para a acne vulgar;
- ♦ o surgimento súbito no decorrer de dias;
- ♦ o amplo envolvimento da pele além das áreas seborreicas;
- ♦ o desaparecimento das lesões quando a droga é descontinuada;
- ♦ resistência ao tratamento convencional da acne².

É importante considerar a etiologia medicamentosa da acne se um doente está sendo tratado com alguma droga e recentemente sua acne iniciou ou piorou¹.

No entanto, não há critério específico que defina a acne induzida por droga². Alguns autores sugeriram critérios um pouco mais estruturados para auxiliar a causalidade entre o uso de uma droga e a ocorrência da acne (Tabela 1)²⁻⁴.

Numerosas medicações podem ocasionar erupções acneiformes, tanto drogas consagradas no arsenal terapêutico médico há décadas (clássicas), como novas moléculas, especialmente aquelas que estão entre as denominadas “terapias-alvo” no campo da oncologia (Tabela 2).

A seguir são abordadas algumas drogas em particular, sendo que a maioria das drogas da terapia-alvo serão discutidas no capítulo sobre quimioterápicos.

Tabela 1 Características que no seu conjunto suportam a relação entre o uso de uma droga e sua responsabilidade pela erupção acneiforme

Anamnese
1. Idade incomum do início da acne: antes ou depois da adolescência e adulto jovem (> 30 anos)
2. Início abrupto da acne na ausência de história pregressa de acne vulgar ou Gravidade incomum de um episódio de acne em um doente com história pregressa de acne vulgar leve ou Agravamento de acne preexistente
Apresentação clínica da acne
1. Padrão clínico inflamatório monomorfo (Figura 1)
2. Ausência de comedões e cistos ou seu surgimento secundário às lesões inflamatórias
3. Localização incomum das lesões de acne: extensão além das áreas seboreicas, como braços, tronco, dorso inferior e genitália
Resistência à terapia convencional da acne
Relação temporal
1. Início subsequente à introdução recente de um fármaco
2. Melhora depois de retirada a droga
3. Recorrência após reintrodução da droga



Figura 1 Erupção acneiforme à droga. Notar o aspecto inflamatório pápulo-pustuloso monomorfo e a quase completa ausência de comedões.

Corticosteroides

Tanto corticosteroides ingeridos, inalados e injetados como de uso tópico são relacionados como causadores de erupção acneiforme². A erupção geralmente começa após um intervalo de tempo variado, precocemente após o uso de corticosteroide tópico ou oral (geralmente 2 a 4 semanas) até vários meses

Tabela 2 Drogas envolvidas com erupções acneiformes*

Drogas de uso neuropsiquiátrico Antidepressivos tricíclicos (amineptina, maprotilina, imipramina) Lítio Anticonvulsivantes Aripiprazol Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
Hormônios Corticosteroides de uso tópico e sistêmico Corticotropina (ACTH) Andrógenos e esteroides anabólicos Outros hormônios (TSH, danazol)
Vitaminas Vitaminas B ₁ , B ₆ , B ₁₂
Moléculas imunomoduladoras Ciclosporina Sirolimo Outros: tacrolimo tópico, pimecrolimo tópico
Citostáticos Dactinomicina D Azatioprina, tioureia, tiouracil
Antituberculosos Isoniazida Rifampicina Etionamida
Halogênios Iodo Brometos Cloro Outros: gás halotano, lítio, dioxina

continua

Tabela 2 Drogas envolvidas com erupções acneiformes* (Continuação)

Miscelânea Dantroleno Quinidina Terapia antirretroviral Filtros solares Petrolatum Betabloqueadores (propanolol)
Terapias-alvo Inibidores do fator de crescimento epidérmico (EGF): <ul style="list-style-type: none">• cetuximabe, panitumumabe Inibidores da tirosina quinase: <ul style="list-style-type: none">• gefitinibe, erlonitibe, lapatinibe• sorafenibe, sunitinibe• imatinibe Inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF): <ul style="list-style-type: none">• bevacizumabe Inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α): <ul style="list-style-type: none">• lenalidomide• infliximabe Inibidor da histona deacetilase: <ul style="list-style-type: none">• vorinostat Fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)
*Quadro adaptado das referências 1 e 2.

depois^{1,2}. A dose, a duração do tratamento e a suscetibilidade individual interfe-rem na apresentação clínica. Os corticosteroides inalados e tópicos podem cau-sar dermatite perioral². A aplicação tópica do corticosteroide causa um aumento na concentração de ácido graxos livres na superfície cutânea e número aumen-tado de bactérias no duto pilossebáceo¹. Os ácidos graxos livres que são forma-dos nos ductos pilossebáceos pela quebra dos triglicérides na secreção sebácea podem contribuir para a comedogênese secundária na erupção acneiforme¹.

Andrógenos e esteroides anabólicos

São representados por preparações orais (metandrostenolona, etiles-trenol, stanazolol, fluoximesterona, oximetolona, danazol e oxandrolona) e esteroides androgênicos parenterais (fenipropionato de nandrolona, decona-

to de nandrolona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona e propionato de testosterona)¹. Os sinais cutâneos são as primeiras manifestações clínicas do uso ou abuso dos esteroides anabólicos androgênicos¹. Seu uso tem aumentado marcadamente entre atletas e entre aqueles que procuram rápido aumento de massa muscular¹. Cerca de 50% dos indivíduos que abusam dos esteroides androgênicos anabolizantes apresentam-se com acne². Esses andrógenos inicialmente produzem a sensação de euforia, diminuem a fadiga, aumentam a síntese proteica nos músculos esqueléticos e a massa magra corporal total¹. Também estimulam a produção sebácea das glândulas sebáceas da pele, o que leva a maior queratinização folicular e origem de comedões, com indução ou piora da acne, a qual pode ser até cística ou fulminante^{1,2}. O tratamento desses casos é desafiador e difícil².

Abuso concomitante de vitaminas (vitaminas B₆ e B₁₂) é observado entre os usuários de esteroides anabólicos androgênicos e deve ser considerado como mais um fator no desencadeamento ou agravamento da acne².

Contraceptivos hormonais

Podem piorar a acne preexistente ou induzi-la². Os principais são os progestágenos com atividade androgênica e os estrogênios de baixa dose². Os progestágenos com maior potencial androgênico são norgestrel, levonorgestrel e noretindrona. Deve-se preferir o diacetato de etinodiol, o noretinodrel e o linestrinol, que possuem pouco ou nenhum efeito androgênico.

Há casos de acne induzida por implantes de levonorgestrel contido em dispositivo intrauterino, manifestando-se como pápulas inflamatórias nos ramos da mandíbula e no dorso, 1 a 3 meses após a inserção^{1,2} e também em implantes de etonogestrel; acne é relatada em 26,8% das mulheres usuárias desse anticoncepcivo².

Outros hormônios

Há casos raros de acne induzida por hormônios tireoidianos e gonadotrofinas².

O danazol (2,3-isoxazole-17 β -ethinyltestosterone) é uma antigonadotrofina utilizada no manejo de angioedema hereditário, precocidade sexual, vasculopatia livedoide e endometriose, e que pode causar acne nas mulheres^{1,2}.

Amineptina

Produz lesões monomorfos compostas por micro e macrocistos e comedões de tamanhos variados, porém sem lesões inflamatórias na face e nas orelhas, meses ou anos após a introdução dessa droga não halogenada².

Imipramina

Raros relatos de acne.

Lítio

Comum em cerca de metade dos homens que utilizam o lítio, produzindo lesões inflamatórias na face, axilas, virilhas, braços e nádegas, mesmo sem relação com a dose da medicação². O lítio parece agravar algumas condições com proeminência de infiltrado neutrofílico e predispõe particularmente à acne¹. A histopatologia parece ser mais consistente com foliculite do que com a acne vulgar¹.

Drogas anticonvulsivantes

Em ordem de frequência como indutores ou agravantes de acne temos: fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina e lamotrigina². Relatou-se o início de síndrome SAPHO após a introdução de barbitúrico⁵. O valproato tem sido relatado como associado a casos de síndrome dos ovários policísticos, com oligomenorreia e hiperandrogenismo em 10,5% das mulheres com distúrbio bipolar que foram tratadas com esse medicamento.

Dactinomicina D

Geralmente acne é relatada com seu uso em homens com câncer testicular². A dactinomicina D tem estrutura tricíclica similar à de alguns antidepressivos e determina lesões de acne em torno do quinto dia do tratamento, de forma dose-dependente². Comedões podem surgir tardiamente².

Ciclosporina

A maioria dos efeitos dessa droga no nível cutâneo recaem na unidade pilossebácea, incluindo hipertricose, cistos epidérmicos, queratose pilar, foliculite e hiperplasia sebácea². Pode ocorrer acne em 15% dos doentes, de vários graus, até nodulocística e queloidiana².

Sirolimo

Macrolídeo imunossupressor que inibe a via mTOR, a qual é uma proteína quinase envolvida nas vias de sinalização de citocinas e fatores de crescimento, produzindo acne por mecanismos similares aos inibidores do fator de crescimento epidérmico (anti-EGF)². Acne ocorre entre 15 e 25% dos doentes². Acomete áreas seborreicas com lesões inflamatórias pápulo-pustulosas e pode se estender para braços, antebraços, região cervical e couro cabeludo².

Dantrolene

Droga utilizada no tratamento da espasticidade muscular, com ação miorrelaxante. A erupção acneiforme pode ocorrer de 6 meses a 4 anos do início do uso, com comedões e lesões inflamatórias sobre áreas de trauma da pele, fricção ou pressão, como dorso, porção extensora dos antebraços, axilas, nádegas e períneo². Não se recomenda o uso de isotretinoína concomitante pela toxicidade hepática cumulativa do dantrolene². Se possível, recomenda-se diminuir a dose ou trocá-lo pelo baclofen².

Referências bibliográficas

1. Momim S, Peterson A, Del Rosso JQ. Drug-induced acneiform eruptions: definitions and causes. *Cosmetic Dermatol*. 2009;221(1):28-37.
2. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):233-45.
3. Hitch JM. Acneiform eruptions induced by drugs and chemicals. *JAMA*. 1967;200: 879-80.
4. Kligman AM, Plewig G. Classification of acne. *Cutis*. 1976;17:520-2.
5. Hesse S, Berbis P, Lafforgue P, et al. Acne and enthesiopathy during antiepileptic treatment. *Ann Dermatol Venereol*, 1992;119:655-8.

Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga (SDRIFE) ou síndrome do babuíno

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

O *exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga*, conhecido pelo acrônimo em inglês SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*), constitui uma reação cutânea, distinta e incomum, a qual ocorre após a administração por via sistêmica de alérgenos relacionados à droga^{1,2}.

Em 1984, o termo “síndrome do babuíno” foi introduzido por Andersen et al.³ para descrever uma forma especial de dermatite de contato sistêmica que ocorre após a administração ou absorção de um alérgeno de contato em pessoas previamente sensibilizadas pela exposição tópica ao mesmo agente. Nessa descrição original, os autores observaram em três doentes uma erupção eritematosa bem delimitada nas nádegas e na face interna das coxas, sendo que os três haviam sido expostos a mercúrio, níquel e ampicilina³. Essa erupção lembra o aspecto da região glútea avermelhada dos macacos babuínos³. Em 2004, o acrônimo SDRIFE foi cunhado para definir o padrão clínico específico da reação adversa^{1,2}. Vários outros nomes já foram atribuídos a essa erupção: eczema rubro, dermatite de contato alérgica induzida sistemicamente, dermatite de contato sistêmica, eczema paraptico, além de intertrigo induzido por droga².

Não se dispõe de dados epidemiológicos sobre a sua incidência, no entanto alguns autores estimam que possa corresponder a cerca de 10% de todas as dermatites de contato^{3,4}. A reação pode acometer pacientes em qualquer idade, com casos relatados desde os 18 meses até os 84 anos de idade⁵.

Ambos os gêneros são acometidos, com leve predomínio entre homens². O início da erupção varia entre horas a dias da exposição ao agente causal².

O quadro clínico é caracterizado pelo eritema que ocorre na área das nádegas e na porção superior interna das coxas, que faz lembrar as nádegas avermelhadas de macacos babuínos. No entanto, podem haver pápulas, pústulas, vesículas e bolhas². O acometimento das palmas, plantas e mucosas é raro². A amoxicilina é a principal droga causadora dessa erupção, seguida pelas cefalosporinas e pela mitomicina C³. Além desses agentes, a síndrome do babuíno pode ocorrer como consequência da quebra de termômetros e exposição ao mercúrio (Figuras 1 a 4) e tem sido descrita com outros agentes, como níquel, eritromicina, oxicodona, hidroxiureia, aminofilina, terbutalina, sulfato de bário, roxitromicina, salicilatos, ampicilina, aminofilina, heparina, pseudoefedrina, terbinafina, anticorpo monoclonal conjugado com Auristain E, imunoglobulina endovenosa, cetuximab, contrastes iodados e corticosteroides tópicos^{2,5-7}.

A distribuição das lesões nas áreas flexurais em doentes com SDRIFE pode levar ao diagnóstico equivocado de dermatite de contato a tecidos ou



Figura 1 Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga. Observar acometimento primário da dobra axilar.



Figura 2 Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga. Observar acometimento primário da dobra antecubital.



Figura 3 Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga. Observar acometimento primário da dobra poplíteia.



Figura 4 Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga. Observar acometimento primário da dobra axilar.

componentes de tecidos (têxteis)⁹. Não há qualquer evidência de que a síndrome do babuíno seja uma entidade nosológica distinta de SDRIFE⁹.

O antígeno pode alcançar o sistema imune por ingestão, inalação, por via tópica ou por injeção. A sensibilização prévia do doente ao mercúrio, por exemplo, pode ocorrer pelos derivados tópicos do mercúrio, como o mercúrio cromo, o thimerosal e produtos de uso odontológico (amálgama).

Os critérios propostos para o diagnóstico da síndrome do babuíno ou SDRIFE estão na Tabela 1.

Nem sempre há uma dermatite de contato prévia com a substância causal. Em geral a erupção é pruriginosa, se desenvolvendo dentro de horas ou dias após a exposição à substância ou droga. A maior intensidade da erupção se dá entre o segundo e o quinto dia após a exposição ao agente e desaparece espontaneamente após cerca de duas semanas, com descamação residual⁸. Parece haver a participação de fenômenos imunes do tipo III e IV de Gel & Coombs na dermatite de contato sistêmica⁹.



Figura 5 Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga. Observar acometimento característico da região glútea alusivo ao babuíno.



Figura 6 Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga. Observar acometimento primário da virilha.

Tabela 1 Critérios diagnósticos para a síndrome do babuíno (SDRIFE)

1. Exposição a uma droga sistemicamente administrada (já na primeira dose ou não), excluindo-se a dermatite de contato alérgica clássica.
2. Eritema bem delimitado da área perianal e glútea e/ou eritema em forma de V, com a base na área perigenital ou inguinal.
3. Envolvimento de pelo menos de um outro sulco intertriginoso ou flexural.
4. Simetria das áreas acometidas.
5. Ausência de sintomas ou sinais sistêmicos.

Adaptado de: Arnold AW, Hausermann P, Bircher AJ.⁶

Os achados histopatológicos não são característicos da erupção, observando-se sinais inespecíficos de eczema com espongiose leve, acompanhados de exocitose de mononucleares ou alguns neutrófilos e edema da derme superficial com infiltrado perivascular formado por eosinófilos, linfócitos e histiócitos^{7,8}. A presença de queratinócitos apoptóticos esparsos na epiderme e degeneração hidrópica da camada basal sugere que a síndrome do babuíno ou SDRIFE possa ser um tipo de reação individual que se aproxima mais do eritema polimorfo ou da

erupção fixa medicamentosa do que dos quadros de dermatite de contato sistêmica⁹. No entanto, a histopatologia não é patognomônica dessa reação adversa⁹.

Por outro lado, alguns autores⁹ entendem que a SDRIFE constitui uma das cinco possíveis manifestações clínicas da dermatite de contato sistêmica (DCS), a saber: (i) erupção máculo-papulosa simétrica e disseminada; (ii) disidrose (vesículas profundas e eritema nas palmas e nos dedos das mãos); (iii) dermatite flexural; (iv) síndrome do babuíno (SDRIFE); e (v) lesões vasculite-símeles. Além disso, a dermatite pode ser observada como uma reação de exacerbação em locais previamente positivos de testes de contatos aplicados no passado e/ou locais de dermatite de contato alérgica prévia⁹. Finalmente, o quadro clínico da dermatite de contato sistêmica pode se constituir de eritrodermia, eritema polimorfo, ou ainda de um “eczema intratável”⁹. Caso ocorram sintomas em um doente com DCS, estes incluem cefaleia, mal-estar, febre, artralgia, vômitos e diarreia⁹. Também não há evidências de que os mecanismos patogênicos envolvidos nas cinco formas clínicas distintas de DCS sejam os mesmos⁹. Devemos lembrar que fatores genéticos concorrem para 20 a 95% da variabilidade às respostas aos medicamentos e são de importância no mecanismo patogênico das reações adversas a drogas⁹. Na Tabela 2 estão listadas as drogas que têm sido incriminadas como desencadeantes de dermatite de contato sistêmica⁹.

Tabela 2 Drogas relacionadas ao desencadeamento de dermatite de contato sistêmica (incluindo os quadros de SDRIFE)

Alfabloqueadores	Clobazam	Inibidores da ciclo-oxigenase 2
AAS	Clonidina	Imunoglobulina endovenosa
Ácido fusídico	Codeína	Isoniazida
Aciclovir	Corticosteroides	8-metoxipsoraleno
Alprenolol	Dimetil sulfóxido	Miconazol
Aminofilina	Difenidramina	Neomicina
Amlexanox	Doxepina	Nistatina
Ácido-5-aminossalicílico	Efedrina	Para-amino compostos
Amoxicilina	Eritromicina	Penicilinas
Anti-inflamatórios não hormonais	Estradiol	Pristinamicina
Captopril	Estreptomicina	Pseudoefedrina
Ceftriaxona	5-fluorouracil	Quinolonas
Cetirizina	Fenobarbital	Radiocontrastes iodados
Cloranfenicol	Fenotiazinas	Sulfonamidas
Cimetidina	Gentamicina	Suxametônio
Cinchocaína	Heparina	Terbinafina
Clindamicina	Hidromorfona	Tetraetiltiuram dissulfeto
Clioquinol	Hidroxiureia	Valaciclovir
	Hidroxizina	Virginamicina

Quando uma DCS relacionada à droga é suspeita, o diagnóstico deve ser pautado em dados da história do doente, testes cutâneos e, se indicada, a provocação oral⁹. Há critérios estabelecidos para a validação científica do diagnóstico, e se os pacientes preencherem tais critérios (Tabela 3), o diagnóstico de DCS é estabelecido⁹.

Tabela 3 Critérios de validade científica para estabelecer relação de nexos causal na dermatite de contato sistêmica por droga⁹

História de exposição a droga sistemicamente administrada, na primeira dose ou em doses repetidas (alérgenos de contato excluídos).
Morfologia clínica preenchendo os critérios de SDRIFE (exantema flexural simétrico e intertriginoso relacionado à droga).
Teste de contato positivo relevante com a droga suspeita.
Resolução após a retirada da droga.
Teste positivo de provocação com a droga (quando exequível).

O diagnóstico diferencial da síndrome do babuíno (SDRIFE) mais frequentemente se faz com exantemas virais da infância, dermatite atópica, dermatite seborreica e dermatites de contato não sistêmicas^{7,8}. A simetria das áreas acometidas pelo eritema e a ausência de sinais e sintomas sistêmicos são muito importantes para se distinguir a síndrome do babuíno (SDRIFE) de outras erupções cutâneas a drogas, como a pustulose exantemática generalizada aguda, a necrólise epidérmica tóxica e DRESS^{7,8}.

É fundamental afastar-se todo contactante alergênico ou fármaco desencadeante. Não existe tratamento específico para a síndrome do babuíno, devendo-se empregar medidas sintomáticas e, em alguns casos, corticosteroides sistêmicos, como a prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia durante 10 a 15 dias, com posterior regressão progressiva da dose^{7,8}.

Referências bibliográficas

1. Häusermann P, Bircher AJ. SDRIFE – another acronym for a distinct cutaneous drug exanthema: do we really need it? *Dermatology*. 2007;214:1-2.
2. Elamariah SB, Cheung W, Wang N, Kamino H, Pomeranz MK. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Dermatol Online J*. 15(8).
3. Andersen KE, Hjorth N, Menné T. The baboon syndrome: systemically induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1984;10:97-100.
4. Armario JC, Fernandez JM. Síndrome de Baboon. *Piel*. 2003;18:422-5.

5. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51:297-310.
6. Arnold AW, Hausermann P, Bircher AJ. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology*. 2007;214:89-93.
7. Morales Hernández J, Fleta Zaragozano J, Ayerza Casas A, de Diego Pericas V, Quedo Sánchez E, Yécora Navarro MD, et al. [Baboon syndrome]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):486-9.
8. Sans V, Jouary T, Hubiche T, Smith D, Milpied B, Taieb A. Baboon syndrome induced by cetuximab. *Arch Dermatol*. 2008;144(2):272-4.
9. Thyssen JP, Maibach HI. Drug-elicited systemic allergy (contact) dermatites – update and possible pathomechanisms. *Contact Dermatitis*. 2008;59:195-202.

SEÇÃO 3

Manifestações mucocutâneas de maior gravidade

Manifestações de maior gravidade e critérios de gravidade

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

As formas clínicas graves são aquelas que geralmente necessitam de internação hospitalar, por vezes em unidade de terapia intensiva, com observação minuciosa dos sinais vitais e da função de órgãos internos. Fazem parte desse grupo a anafilaxia, a síndrome de Stevens-Johnson, a necrólise epidérmica tóxica e, dependendo do envolvimento sistêmico, a síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS), as eritrodermias, as vasculites mediadas pelo ANCA induzidas por droga e a pustulose exantemática aguda generalizada¹.

Critérios de gravidade

Algumas características clínicas e laboratoriais permitem suspeitar que a reação à droga possa evoluir para uma reação grave como as listadas na Tabela 1¹.

Na Tabela 2 podemos observar as principais características clínicas e laboratoriais que distinguem as mais relevantes reações adversas graves às drogas, que iremos abordar: síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), eritrodermia, angioedema/anafilaxia, doença do soro e vasculite induzida por droga ANCA positiva.

Tabela 1 Características clínicas e laboratoriais de alerta diante de suspeita de reações adversas graves

Clínicas	
Anafilaxia	<ul style="list-style-type: none">– <i>Flushing</i> facial– Urticária grave– Angioedema grave (orofaringe com rouquidão)
DRESS	<ul style="list-style-type: none">– Edema centrofacial– Exantema
Doenças bolhosas	<ul style="list-style-type: none">– Dolorimento cutâneo– Sinal de Nikolsky positivo– Bolhas ou destacamento epidérmico– Erosões das membranas mucosas– Lesões com alvos atípicos
Vasculites	<ul style="list-style-type: none">– Lesões necróticas ou hemorrágicas
Gerais	<ul style="list-style-type: none">– Febre alta (> 40°C)– Adenomegalia– Artralgia ou artrite– Taquipneia/sibilos– Hipotensão
Laboratoriais	
<ul style="list-style-type: none">– Eosinofilia (> 1.000/mm³)– Linfocitose com atipia– Alteração nas provas de função hepática– Neutrofilia– Citopenias– Elevação da creatinina, proteinúria, sedimento urinário anormal	

Adaptado de Roujeau J-C, Stern RS.¹

Tabela 2 Características das reações adversas a droga graves²

Aspectos	DRESS	SSJ/NET	PEGA	Eritrodermia	Angioedema/anafilaxia	Doença do soro	Vasculite por droga ANCA+
Início da erupção	2-6 semanas	1-3 semanas	48 horas	1-3 semanas	Minutos a 72 horas	2-3 dias	Meses ou anos
Duração da erupção	Várias semanas	1-3 semanas	< 1 semana	Várias semanas	Horas a dias	1-6 semanas	Várias semanas
Febre	+++	+++	+++	+++	Ausente	+++	++
Aspectos mucocutâneos	Edema facial, exantema morbiliforme, dermatite esfoliativa disseminada, possíveis lesões em alvo, bolhas e pústulas	Bolhas, destacamento epidérmico, lesões em alvo atípico, máculas purpúricas e lesões mucosas	Edema facial, pústulas, bolhas tensas, lesões em alvo e envolvimento mucoso possível	Eritema e descamação, por vezes infiltração cutânea acometendo > 90% da área de superfície corpórea com ou sem esfoliação difusa	Edema de lábios, pálpebras, mãos e pés, além de genital. Pode haver urticas, lesões mais dolorosas do que pruriginosas. Acometimento de mucosas das vias aéreas superiores, broncoconstrição, cólicas abdominais, diarreia, hipotensão e choque	Urticária ou exantema. Artralgias	Púrpura retiforme nas extremidades (antebraços, braços, mãos, pés, pernas e coxas), orelhas, nariz e áreas malares, a qual evolui para escara necrótica. Podem haver ulcerações orais, nasais
Padrão histopatológico	Infiltrado linfocitário perivascular ou em padrão liquenoide, com exocitose de linfócitos, eventualmente granulomas	Necrose epidérmica	Pústulas subcórneas	Inespecífico por vezes, exceto nos casos de síndrome de Sézary ou outros linfomas	Edema da derme profunda e do subcutâneo com infiltrado variado perivascular	Edema da derme e infiltrado perivascular	Vasculite leucocito-clástica e/ou vasculopatia trombótica
Aumento de linfonodos	+++	-	+	+(linfadenopatia dermopática quando por droga)	-	- ou +	- ou +

continua

Tabela 2 Características das reações adversas a droga graves² (Continuação)

Aspectos	DRESS	SSJ/NET	PEGA	Eritrodermia	Angioedema/anafilaxia	Doença do soro	Vasculite por droga ANCA+
Histopatologia dos linfonodos	Hiperplasia linfoide ou pseudolinfomatosa	–	–	+	–	–	–
Hepatite	+++	++	++	–	–	–	– ou +
Outro órgão interno acometido	Nefrite intersticial, pneumonite, miocardite, pancreatite e tireoidite	Nefrite tubular e necrose traqueobrônquica	Possível	Possível	Incomum	Rins e fígado	Múltiplos órgãos com glomerulonefrite necrotizante em crescente e dano pulmonar variado
Neutrófilos	↑	↓	↑↑↑	↑	↑ ou normais	↑ ou normais	↓
Eosinófilos	↑↑↑	–	↑	↑	↑↑	↑ ou normais	–
Linfócitos atípicos	+	–	–	+	–	–	–
Mortalidade (%)	10	5-35	5	5-15	~ 1%	< 1%	Alta

Referências bibliográficas

1. Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. N Engl J Med. 1994;10:1272-85.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome. Part II. Management and therapeutics. J Am Acad Dermatol. 2013;68:709. e1-9.

O espectro clínico eritema polimorfo (eritema multiforme), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell, NET) constituem condições de caráter grave com acometimento cutâneo e mucoso, e geralmente são ocasionadas por exposição a drogas¹.

Em concordância com as opiniões de vários grupos que estudam as reações adversas a droga, acreditamos que, na verdade, há um espectro contínuo de manifestações dermatológicas que se apresenta em um polo espectral como o eritema multiforme e em outro como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. Assim, embora de padrão clínico distinto, prognóstico e etiologia diversa, o eritema polimorfo com acometimento mucoso, também denominado *erythemaexsudativum multiforme majus* (termo original ainda usado na Europa), conhecido mais frequentemente como eritema multiforme (polimorfo) *major* (EMM) ou eritema multiforme bolhoso (EMB) é parte desse espectro¹.

Entre as formas polares constituídas pelo eritema polimorfo *minor* e pela necrólise epidérmica tóxica, ocorrem formas de transição, para as quais Roujeau et al.² propuseram uma classificação sob os termos: eritema multiforme bolhoso ou eritema multiforme *major* (EMM), síndrome de Stevens-Johnson, sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, necrólise epidérmica tóxica com máculas e necrólise epidérmica tóxica sem máculas.

Histórico

Com a finalidade de compreensão didática abordaremos as descrições originais do EM, da SSJ e NET.

Inicialmente o eritema multiforme foi descrito por Ferdinand von Hebra, em 1866, sob a denominação de “*erythemaexsudativum multiforme*”, como uma doença aguda, autolimitada, caracterizada por lesões simetricamente distribuídas, com predomínio acral, tendência à recorrência e com aspecto típico de lesões concêntricas em alvo³. Foi então proposta uma classificação em EM *minor*, correspondendo a uma síndrome cutânea mais moderada, fiel à descrição original de von Hebra, separada das formas mais graves, geralmente febris, com envolvimento de várias superfícies mucosas, denominada então EM *major*.

O EM *major*, por sua vez, passou a designar a doença inicialmente descrita por Albert Mason Stevens e Frank Chambliss Johnson⁴ em 1922, sob a descrição de “*a new eruptive fever with stomatitis and ophtalmia*”, a partir da observação clínica de duas crianças do sexo masculino que manifestaram uma doença aguda febril, constituída por lesões semelhantes ao EM, além da presença de estomatite, conjuntivite purulenta e dano visual permanente.

Classificação

Infelizmente, a terminologia empregada para descrever estas condições graves e por vezes potencialmente fatais permaneceu controversa e inconsistente por décadas, até que um consenso publicado em 1993⁵ sugeriu a diferenciação do EMM da SSJ, NET e sua superposição ou sobreposição. Esse consenso tem sido utilizado em vários estudos epidemiológicos durante os últimos 20 anos¹.

Contudo, segundo Bastuji-Garin et al.,⁵ parece ser possível separar os pacientes com EM *major* daqueles com verdadeira SSJ, com base nos sintomas clínicos e na origem da doença. Esses autores definiram o EM *major* como constituído por erosões mucosas e lesões cutâneas características em seu padrão (alvos típicos, com ou sem bolhas), distribuição simétrica e preferencialmente acral⁵. A SSJ seria representada por erosões mucosas e máculas purpúricas cutâneas disseminadas, frequentemente confluentes, com o sinal de Nikolsky positivo e destacamento epidérmico limitado a menos de 10%

da superfície corporal⁵. O EM compreenderia casos recorrentes, pós-infecciosos, ou eventualmente relacionados com exposição a fármacos, com baixa morbidade e sem letalidade, enquanto a SSJ constitui uma reação adversa à droga grave com alta morbidade e prognóstico reservado em muitos casos⁵.

Em 1993 Bastuji-Garin et al.⁵ propuseram uma classificação clínica do espectro EMM-NET, baseada no tipo individual de lesão cutânea e na extensão das bolhas e erosões em relação à área de superfície corporal acometida, como pode ser observado na Tabela 1.

Para melhor compreensão desta classificação, são definidas abaixo as características das lesões dermatológicas citadas na Tabela 1.

- ♦ *Descolamento epidérmico*: refere-se à perda da epiderme, a qual se faz por vezes em retalhos (Figura 1).

Tabela 1 Espectro clínico do eritema multiforme bolhoso ou eritema multiforme major (EMM), da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), da sobreposição ou superposição SSJ-necrólise epidérmica tóxica (NET), e de NET com e sem máculas

Classificação/ características	EM bolhoso (EMM)	SSJ	Sobreposição SSJ-NET	NET com máculas	NET sem máculas
Destacamento epidérmico (% da superfície corporal)	< 10%	< 10%	10% a 30%	> 30%	> 10%
Alvos típicos	Sim	–	–	–	–
Alvos atípicos	Elevado	Plano	Plano	Plano	–
Máculas	–	Sim	Sim	Sim	–



Figura 1 Descolamento epidérmico.

- ♦ *Alvos típicos*: constituídos por lesões com menos de 3 cm de diâmetro, em disco, bordas bem definidas, e exibindo pelo menos três zonas distintas, a saber, um disco central purpúrico (com ou sem vesícula) e dois halos concêntricos, um edematoso intermediário, outro externo eritematoso (Figura 2).
- ♦ *Alvos atípicos planos*: lesões sem relevo, redondas ou em disco, com duas zonas e/ou bordos não bem definidos, que podem confluir (Figura 3).
- ♦ *Alvos atípicos elevados*: duas zonas e/ou bordas mal definidas, redondas ou em disco, palpáveis ou com elevadas lesões, com vesícula ou bolha no centro (Figura 4).



Figura 2 Alvos típicos.



Figura 3 Alvos atípicos planos.

- ♦ *Máculas*: máculas eritematosas ou purpúricas, formas irregulares e confluentes, com ou sem bolhas (Figura 5).

Os alvos elevados atípicos e os alvos típicos são característicos do EMM¹. São distribuídos especialmente nos membros, porém às vezes também surgem na face e no tronco, especialmente nas crianças¹. Em oposição, máculas purpúricas confluentes ou alvos atípicos planos disseminados, com distribuição predominante no tronco, constituem padrão cutâneo da SSJ¹ (Figura 6). Várias topografias mucosas podem ser acometidas em ambas as condições e isso não as diferencia¹. Uma vez que somente pequenas vesículas ou bolhas surgem nas lesões em alvo na maioria dos casos do EMM, o destacamento epidérmico em geral



Figura 4 Alvos atípicos elevados.



Figura 5 Máculas.

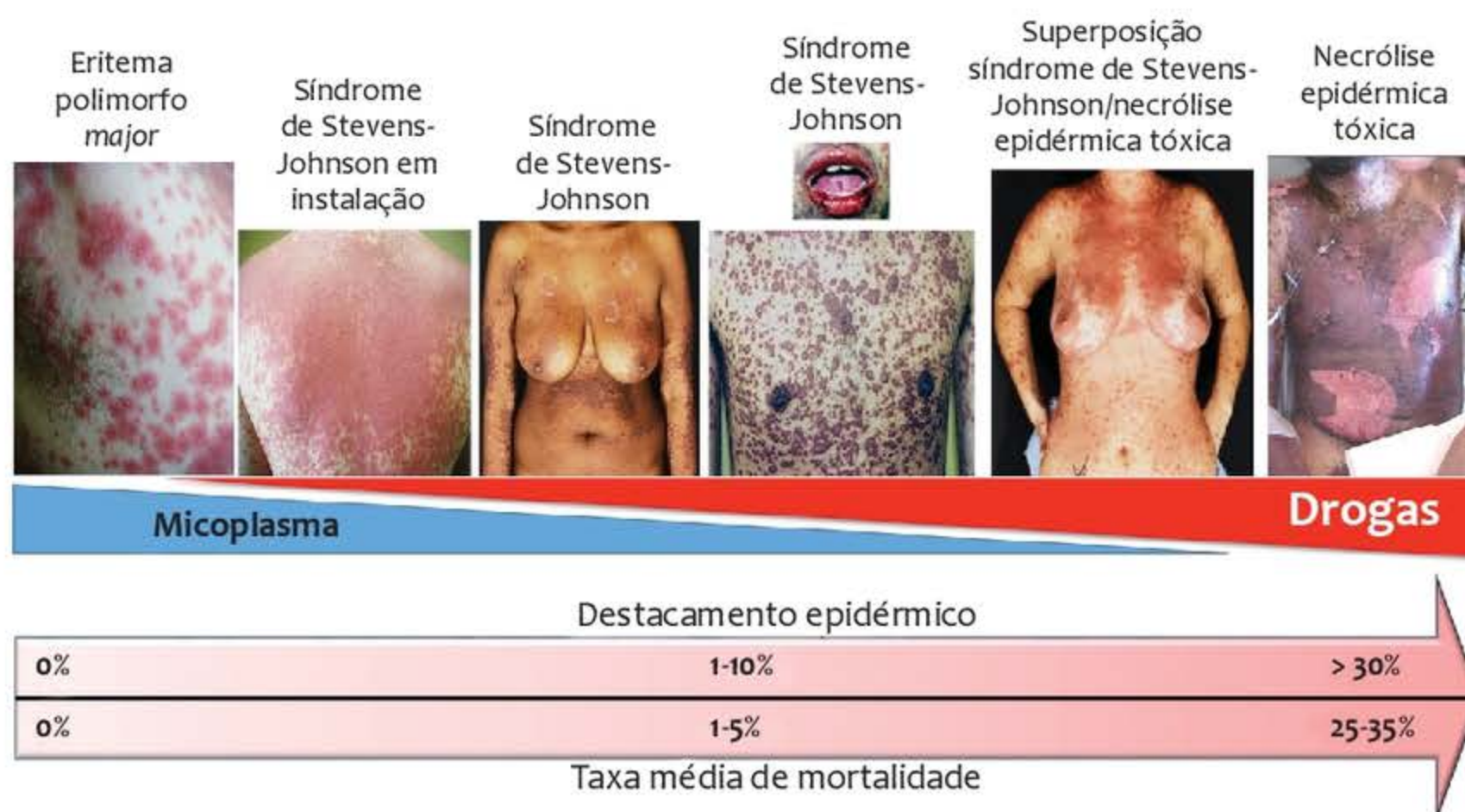


Figura 6 Espectro desde o eritema multiforme (polimorfo) *major*, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) até a necrólise epidérmica tóxica (NET) e sua associação etiológica e prognóstico.

é limitado, em torno de 1 a 2% da área de superfície corporal (ASC), as lesões geralmente têm distribuição simétrica nas extremidades, enquanto que na SSJ o destacamento epidérmico é maior, porém em geral menor que 10% da ASC¹.

Desta forma, como a extensão da necrólise da epiderme constitui um dos principais fatores de prognóstico, tornou-se consenso classificar o espectro da seguinte forma^{2,5}: SSJ como os casos com erosões mucosas e máculas purpúricas disseminadas e destacamento da epiderme abaixo de 10%; sobreposição ou transição SSJ-NET como os casos com destacamento epidérmico entre 10 e 30% da superfície corporal; e como NET os casos com máculas purpúricas disseminadas e destacamento epidérmico acima de 30% ou os casos raros com necrólise disseminada (mais que 10% de destacamento) sem qualquer das lesões descritas acima.

Desta forma, a SSJ e a NET são caracterizadas pelo eritema com formação de bolhas de várias extensões em relação à área de superfície corporal e erosões hemorrágicas nas membranas mucosas, tais como estomatite, balanite, colpíte, conjuntivite grave e blefarite¹. Frequentemente, a febre e o mal-estar são os sintomas iniciais deste grupo de afecções, os quais podem persistir ou mesmo se intensificar uma vez que o quadro mucocutâneo tenha se estabe-

lecido¹. O acometimento mucoso no EMM ocorre em 25 a 60% dos casos, na SSJ em 92 a 100% dos doentes e na NET em quase todos os pacientes⁶.

Enquanto a SSJ, a superposição SSJ-NET e a NET são consideradas uma única doença com polos de gravidade diferentes, o EMM é distinto não só em bases de padrão clínico, porém também em etiologia¹.

Incidência

A SSJ apresenta uma incidência anual estimada em torno de 1,2 a 6 casos por milhão de pessoas, cerca de três vezes a incidência da NET⁶. A ocorrência da NET, por sua vez, é estimada em torno de 0,4 a 1,9 caso para cada milhão de pessoas anualmente⁶. Assim, a incidência combinada de SSJ, superposição SSJ-NET e NET é estimada em 2 a 7 casos por milhão de pessoas ao ano⁶. Vários estudos demonstraram uma alta incidência de casos de SSJ e NET entre doentes portadores de infecção pelo HIV, a qual é estimada em 1 caso para cada 1.000 infectados, especialmente entre os pacientes em uso de medicações antirretrovirais⁶.

Características clínicas

Clinicamente o EMM deve ser distinguido da SSJ e da NET⁶. O EMM constitui uma condição autolimitada associada com suave acometimento sistêmico, ou frequentemente sem envolvimento sistêmico⁶. Caracteriza-se pelas lesões descritas classicamente como “alvos típicos” com três zonas concêntricas: uma área central purpúrica, com ou sem vesícula, uma zona intermediária pálida ou edematosa e uma zona excêntrica e periférica eritematosa⁶. Podem haver alvos atípicos no EMM, com apenas duas zonas e/ou bordos mal definidos⁶. O EMM é simetricamente distribuído nas extremidades e pode acometer o tronco, com mínimo destacamento epidérmico ($< 1-2\%$ de ASC)⁶.

Na SSJ ocorrem alvos atípicos, máculas purpúricas e bolhas amplamente distribuídas e dispostas sobre o dorso das mãos, palmas, plantas, região extensora das extremidades, pescoço, face, orelhas e períneo, sendo proeminente o envolvimento do tronco e da face (Figuras 7 a 13). Pode ser precedida por uma erupção máculo-papular discreta semelhante a um exantema morbiliforme. As bolhas que podem se formar geralmente não determinam um desta-



Figura 7 Síndrome de Stevens-Johnson com alvos atípicos na palma.



Figura 8 Síndrome de Stevens-Johnson com alvos atípicos na face, máculas purpúricas e erosões hemorrágicas mucosas.



Figura 9 Síndrome de Stevens-Johnson com erosões mucosas hemorrágicas.

camento epidérmico maior que 10% da superfície corpórea. O envolvimento mucoso ocorre em duas superfícies mucosas distintas (em 92 a 100% dos doentes) e pode preceder ou suceder o envolvimento cutâneo. Inicia-se por vezes com enantema e edema que originam erosões e formações pseudomembranosas, nos olhos, boca, genitais, faringe e vias aéreas superiores. Em cerca de 10 a 30% dos casos há febre, lesões no trato gastrointestinal e na árvore respiratória.

Na NET a desnudação da epiderme ocorre sob a forma de destacamento agudo desta camada, em toda a sua espessura⁶. Geralmente o destacamento epidérmico ocorre em mais de 30% da ASC, porém em casos ex-



Figura 10 Síndrome de Stevens-Johnson com alvos atípicos planos e máculas purpúricas no tronco.



Figura 11 Síndrome de Stevens-Johnson com alvos atípicos no pescoço.

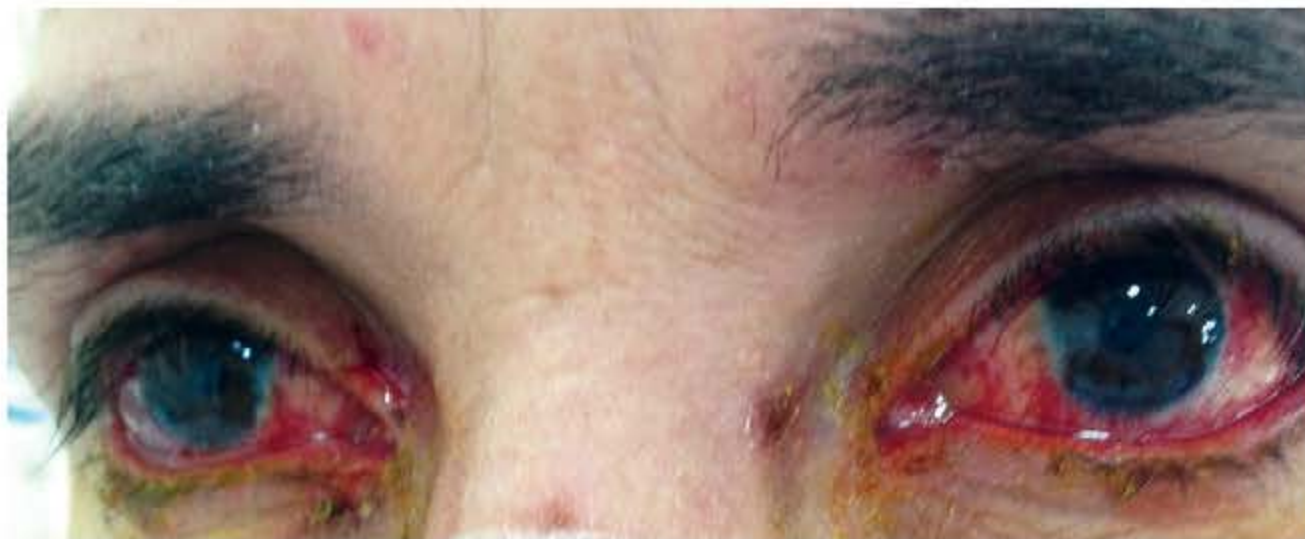


Figura 12 Síndrome de Stevens-Johnson com mucosa conjuntival acometida.



Figura 13 Síndrome de Stevens-Johnson com alvos atípicos planos no tronco e máculas purpúricas.

cepcionais há uma variante de NET sem máculas purpúricas ou alvos planos atípicos, com grandes áreas de eritema que exibem descolamento epidérmico superior a 10% da ASC⁶. A NET geralmente evolui com pródromo de febre, mal-estar, anorexia, faringite, cefaleia e erupção cutânea, de aspecto exantemático, morbiliforme, de forma fina e discreta ou com máculas atípicas em alvo⁶. A erupção surge simetricamente na face e na parte superior do tronco, com extensão craniocaudal, provocando sintomas de queimação ou dolorimento da pele. No início, em alguns casos as lesões podem prevalecer nas áreas fotoexpostas da pele. Bolhas flácidas, erosões cutâneas e inflamação e ulceração da cavidade oral constituem os principais sinais, os quais se desenvolvem em um período de 1 dia a 2 semanas⁶. Assim, o ápice do processo

é constituído pela característica desnudação da epiderme necrótica, a qual é destacada em verdadeiras lamelas ou retalhos, dentro das áreas acometidas pelo eritema de base.

A pele, dolorosa ao toque, com a pressão lateral pelo dedo do examinador produz destacamento da epiderme da derme, o que é conhecido como sinal de Nikolski, sinal que também pode ser visto em outras doenças bolhosas autoimunes cutâneas⁶. O toque das bolhas intactas pode produzir progressão lateral da bolha (sinal de Asboe-Hansen), o qual também não é patognomônico da NET. As áreas da pele submetidas à pressão, como os ombros posteriores, dorso e nádegas são as primeiras a liberarem os retalhos de epiderme (Figuras 14 a 22). Em áreas menos sujeitas ao trauma, a epiderme necrótica permanece recobrindo a derme, porém adquire cor pálida ou acinzentada e um aspecto enrugado. Pode haver virtualmente acometimento de 100% da superfície cutânea, sendo excepcional o acometimento do couro cabeludo.

Acometimento mucoso na NET (Figuras 23 e 24) é observado em cerca de 87 a 100% dos doentes, com ulcerações dolorosas na boca em 71 a 100% dos casos, acometimento ocular em 50 a 87% dos doentes, genital em 40 a 63% dos pacientes e lesões nas três mucosas em 34 a 50% dos doentes⁶.



Figura 14 Superposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. Observar alvos atípicos, máculas purpúricas no tronco e membros superiores e destacamento epidérmico entre 10 e 30% da área de superfície corporal.



Figura 15 Bolhas flácidas na necrólise epidérmica tóxica.



Figura 16 Grande área de destacamento epidérmico na necrólise epidérmica tóxica.



Figura 17 Grande área de destacamento epidérmico na necrólise epidérmica tóxica no tronco e nos membros superiores.

Em ordem de frequência, acomete orofaringe, olhos, genitália e ânus. Erosões extensas e dolorosas determinam crostas labiais, salivação, impedimento da alimentação, fotofobia, micção e evacuação dolorosas. Graves sequelas oculares (Tabela 2) com a formação de sinéquias entre as pálpebras e a conjuntiva (Figura 25) por erosões conjuntivais pseudomembranosas e cegueira podem ocorrer. Ceratite e erosões da córnea têm sido relatadas, bem como síndrome *sicca* secundária. A reepitelização da pele e das mucosas pode de-



Figura 18 Grande área de destacamento epidérmico na necrólise epidérmica tóxica na coxa.



Figura 19 Grande área de destacamento epidérmico na necrólise epidérmica tóxica no tronco e acometimento dos membros.



Figura 20 Grande área de destacamento epidérmico na necrólise epidérmica tóxica nos membros.



Figura 21 Grande área de destacamento epidérmico na necrólise epidérmica tóxica no membro com derme sangrante exposta.



Figura 22 Acometimento do tronco na necrólise epidérmica tóxica.



Figura 23 Acometimento da glândula na necrólise epidérmica tóxica.

morar vários dias, com as mucosas sendo as mais lentas na reepitelização, bem como áreas da pele sujeitas a maceração, pressão e infecção⁶. Pode haver formação de cicatriz hipertrófica ou quelóide (Figura 26).

Febre alta ou hipotermia podem ocorrer por desequilíbrio termorregulatório, até a cicatrização completa, mesmo na ausência de infecção concomitante. A queda abrupta da temperatura é mais indicativa de sepse do que a própria febre. Agitação psicomotora e confusão mental não são incomuns,



Figura 24 Acometimento da mucosa oral na necrólise epidérmica tóxica. Observar a paroníquia nos dedos do doente.

Tabela 2 Manifestações oculares na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica

Manifestações agudas	Manifestações crônicas
Edema ou eritema palpebral	Olho seco (síndrome <i>sicca</i>)
Hiperemia conjuntival	Deficiência de células <i>globet</i> (células caliciformes)
Inflamação e necrose da conjuntiva	Disfunção das glândulas de Meibomius
Membrana ou pseudomembrana conjuntival	Hiperemia conjuntival
Secreção mucosa	Cicatriz conjuntival
Aderências oculares	Simbléfaro
Ceratopatia puntuada superficial	Encurtamento do fórnice
Erosões córneas ou defeito epitelial	Entrópio
Infiltrado corneano ou ulceração	Triquíase
	Erosões epiteliais puntiformes
	Defeito do epitélio da córnea
	Deficiência da célula germinativa do limbo
	Queratinização da córnea e conjuntiva
	Neovascularização da córnea e opacificação
	Dano lacrimal e punctal

Adaptada de: Jirkwood BJ, Billing KJ. Membranous conjunctivitis from adverse drug reaction: Stevens-Johnson syndrome. Clin Exp Optom. 2011;94(2):236-9.



Figura 25 Sequela ocular com sinéquia palpebral na necrólise epidérmica tóxica.



Figura 26 Sequela de cicatriz hipertrófica e queiloide na necrólise epidérmica tóxica.

geralmente indicativas de complicações hemodinâmicas e sepse. Muitos órgãos internos são acometidos pelo mesmo processo patológico que envolve a pele, determinando um espectro de manifestações sistêmicas.

Manifestações sistêmicas

São mais extensas e intensas na NET, em relação à SSJ.

A NET está associada com grave disfunção da barreira epidérmica e profunda disfunção ocular, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal e renal, bem como alterações no sistema hematopoiético⁶. De forma geral, o



Figura 27 Sequela de anoníquia na necrólise epidérmica tóxica.



Figura 28 Paroníquia aguda inflamatória na necrólise epidérmica tóxica.

comprometimento sistêmico ocorre determinando no trato gastrointestinal erosões no esôfago, as quais podem evoluir para constrição esofágica, elevação das transaminases em 50% dos casos, colite pseudomembranosa e pancreatite. No trato respiratório podem ocorrer erosões traqueobrônquicas e edema intersticial pulmonar, secundário ou não à correção da hipovolemia. Pode-se observar de forma constante anemia e leucopenia em até 90% dos pacientes. A neutropenia, quando presente, indica pior prognóstico. Na Figura 29 podemos observar o acometimento sistêmico da NET diante da insuficiência cutânea aguda que se instala.

O conceito de insuficiência cutânea aguda se aplica aos doentes portadores de NET, porém, como já discutido, o acometimento de múltiplos órgãos e sistemas ocorre, especialmente envolvendo as mucosas desses órgãos com necrose na conjuntiva, traqueia, brônquios, intestino e rins⁶. Nosso entendimento é de que na NET ocorre um extenso descolamento tanto externo como interno de membranas mucocutâneas⁶.

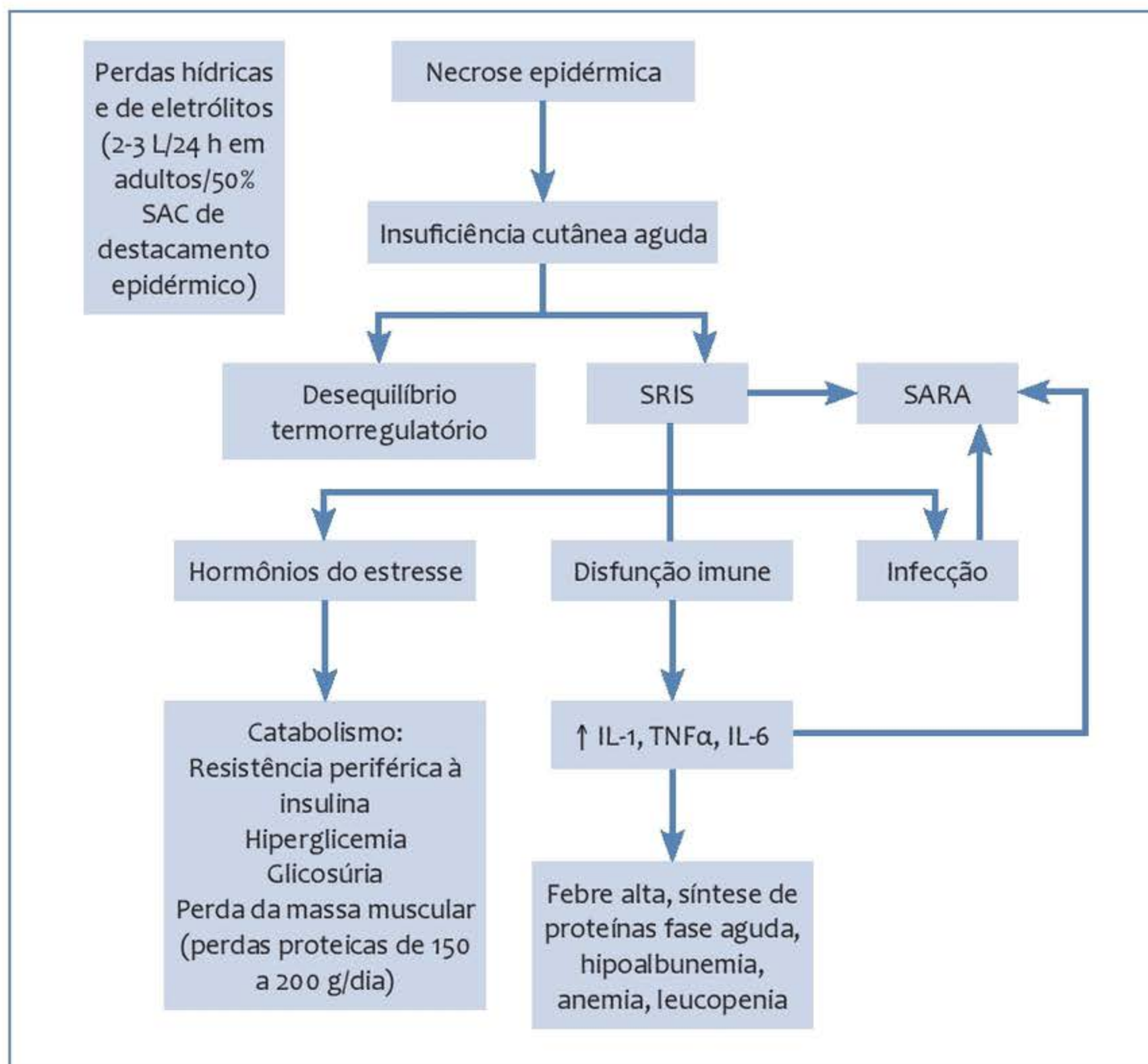


Figura 29 Repercussões sistêmicas da necrólise epidérmica tóxica. SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica. SARA: síndrome da angústia respiratória aguda.

Nos rins as citocinas envolvidas na patogenia da NET têm ação nefrotóxica e podem causar destruição das células tubulares, alterações na barreira de filtração glomerular e nas células mesangiais⁷. Na ausência de dados histopatológicos, outras etiologias de disfunção renal devem ser excluídas, tais como estresse, hipovolemia e baixo débito cardíaco⁷.

As alterações pulmonares causam síndrome da angústia respiratória aguda, bronquiolite obliterante e enfisema subcutâneo^{8,9}. Lebargy et al.¹⁰ em 1997, em estudo prospectivo das complicações pulmonares da NET, encontraram 25% dos doentes desenvolvendo disfunção pulmonar em fase precoce da evolução da doença, evidenciada por hipoxemia (média de pO_2 de 59

± 8 mmHg), dispneia e descolamento da mucosa brônquica observada na broncoscopia por fibra óptica. Embora a disfunção pulmonar não seja frequentemente revelada pela radiografia do tórax ao tempo da admissão, exames subsequentes revelaram infiltrados intersticiais¹⁰.

São achados frequentes a anemia, leucopenia e hepatite leve (porém menos frequente em relação à síndrome DRESS)⁶. Dor abdominal intensa, diarreia e elevação transitória de enzimas hepáticas, hiponatremia, hipoalbuminemia, encefalopatia e miocardite são descritas⁶.

Etiologia

A maioria dos casos de SSJ e NET são relacionados à hipersensibilidade a uma droga⁶. Embora a SSJ e a NET tenham sido relatadas ocorrendo após vacinação sarampo-catapora-rubéola, infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae*, vírus da dengue, reativação de citomegalovírus e após uso de contraste radiológico, a grande maioria dos casos é causada por exposição medicamentosa⁶.

O grupo de estudo de vigilância medicamentosa europeu, denominado EuroSCAR (*European Severe Cutaneous Adverse Reaction*), verificou que algumas medicações têm alto risco de desencadear SSJ ou NET: nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, cotrimoxazol e outras sulfonamidas anti-infecciosas, sulfassalazina, alopurinol e anti-inflamatórios não hormonais, especialmente oxicans (Tabela 3).

A NET geralmente se instala entre 7 dias a 8 semanas após a introdução da droga, com um tempo médio de início de 6 dias a 2 semanas⁶. Sob a reintrodução da droga implicada, a NET pode desenvolver-se dentro de horas⁶.

Tabela 3 Drogas com maior risco para causar necrólise epidérmica tóxica, segundo Roujeau et al.¹¹ e o EuroSCAR¹²

Nevirapina	Sulfassalazina
Lamotrigina	Alopurinol
Carbamazepina	AINH derivados oxicans
Fenitoína	Aminopenicilinas
Fenobarbital	Cefalosporinas
Cotrimoxazol e outros anti-infecciosos sulfamídicos	Quinolonas

Para a maioria dos fármacos desencadeantes dessas reações um intervalo variando entre 4 e 28 dias entre o início do uso da droga e o surgimento dos sintomas e sinais é necessário. O maior risco de desenvolvimento da SSJ ou da NET entre as drogas que são utilizadas em regime de uso contínuo ocorre no período compreendido entre os dois meses iniciais de tratamento⁵⁵.

No estudo EuroSCAR, o alopurinol foi a causa mais comum de SSJ e NET, particularmente quando prescrito em doses maiores ou iguais a 200 mg/dia [*odds ratio* (OR) ajustada de 18]¹². Outras drogas de risco elevado foram carbamazepina (OR ajustada de 72), cotrimoxazol, nevirapina e fenobarbital (OR ajustada de 16), fenitoína (OR ajustada de 17) e lamotrigina¹². Riscos menores se relacionaram com os anti-inflamatórios não hormonais derivados do ácido acético, incluindo o diclofenaco e os antibióticos não sulfamídicos¹².

La Grenade et al.,¹³ em um estudo de casos de SSJ e NET entre 1969 a 2004, concluíram que há um risco significativo de desenvolver ambas as reações a drogas com inibidores seletivos da COX-2 derivados sulfamídicos, especialmente o valdecoxib. Com menor risco, porém estatisticamente significativo, outros inibidores da COX-2 como o celecoxib e o rofecoxib também se relacionaram com essas reações adversas¹³.

Saasolas et al.¹⁴ desenvolveram um algoritmo de causalidade para necrólise epidérmica tóxica (ALDEN) e reavaliaram o perfil de risco-benefício de todos os casos alocados no estudo EuroSCAR (Tabela 3). O algoritmo ALDEN assinala cada escore entre -1 a 10, baseando-se em alguns parâmetros: (1) intervalo de tempo entre a introdução da droga e o início da reação; (2) a probabilidade da presença da droga no dia índice; (3) história prévia de reação adversa à mesma droga; (4) presença da droga mesmo com a resolução da doença; (5) relevância da droga baseada nos resultados prévios do estudo EuroSCAR; e (6) presença ou ausência de outros fatores etiológicos. O escore é classificado como muito provável (≥ 6), provável (4-5), possível (2-3), improvável (0-1) e muito improvável (< 0) (Tabela 4).

O sistema de escore ALDEN pode ser um instrumento objetivo que acessa a causalidade de uma droga em caso de SSJ ou NET sem análises custosas de casos controle no futuro, sendo útil ao clínico, bem como para a indústria farmacêutica e agências reguladoras⁶.

Na Tabela 6 podemos visualizar outras drogas, além das citadas, como de maior risco para o desenvolvimento de SSJ ou NET.

Imunopatogênese da SSJ e NET

A SSJ/NET envolve uma resposta imune específica a uma ou mais drogas, constituindo uma forma de reação de hipersensibilidade mediada por células T^{15,16}. Em casos raros em que doentes que tiveram SSJ ou NET

Tabela 4 Algoritmo para causalidade da droga na necrólise epidérmica tóxica (ALDEN)

Categoria e descrição	Escore
1. Intervalo de tempo entre a introdução da droga e início da reação	
5-28 dias	3
29-56 dias	2
1-4 dias	1
> 56 dias	-1
Início da droga no dia índice	-3
Com história prévia de reação adversa, 1-4 dias	3
Sem história prévia de reação adversa, 5-56 dias	1
2. Probabilidade da presença da droga no dia índice	
A droga foi utilizada até o dia índice ou dentro de um período menor que 5 vezes da meia-vida de eliminação da droga antes do dia índice	0
A droga foi retirada ao ponto de tempo antes do dia índice, em um período maior que 5 vezes da meia-vida de eliminação da droga, mas estão presentes alterações hepáticas ou renais ou há suspeita de interações medicamentosas	-1
A droga foi retirada ao ponto de tempo antes do dia índice, em um período maior que 5 vezes da meia-vida de eliminação da droga, mas NÃO estão presentes alterações hepáticas ou renais e não há suspeita de interações medicamentosas	-3
3. História prévia de reação adversa a mesma droga	
SSJ/NET com a mesma droga	4
SSJ/NET com droga semelhante	2
Outra reação com droga semelhante	1
Sem história de exposição a droga	0
Uso prévio da droga sem qualquer reação	-2
4. Presença da droga mesmo com a resolução da doença	
Retirada ou desconhecida	0
Mantida	-2

continua

Tabela 4 Algoritmo para causalidade da droga na necrólise epidérmica tóxica (ALDEN) (Continuação)

Categoria e descrição	Escore
5. Relevância da droga baseada nos resultados prévios do estudo EuroSCAR	
“Alto risco”	3
“Baixo risco”	2
“Sob vigilância”	1
Todas as outras drogas, inclusive drogas recém-liberadas	0
“Sem evidência de associação”	-1
6. Presença ou ausência de outros fatores etiológicos	
Agente infeccioso	-1
Se o doente está tomando múltiplas drogas e pelo menos uma droga tem escore > 3, subtrair um ponto de cada uma das outras drogas	-1

Tabela 5 Drogas mais comumente associadas ao risco de SSJ/NET baseando-se no algoritmo de causalidade medicamentosa (ALDEN)

Alopurinol	Minociclina	Fenitoína
Carbamazepina	Nevirapina	Sulfassalazina
Fluoroquinolonas	AINH	Sulfametoxazol-trimetoprim
Lamotrigina	Fenobarbital	

são reexpostos à droga ofensora, os sintomas se desenvolvem muito mais rapidamente do que na exposição original, sugerindo que tenha havido um processo prévio de sensibilização. Na verdade, estas duas condições (SSJ e NET) são doenças mediadas por linfócitos T com células CD8⁺ atuando como as principais mediadoras da destruição dos queratinócitos⁶. Duas teorias emergiram para tentar explicar a ativação das células T CD8⁺: a interação farmacológica da droga com o sistema imune (conceito p-i) e a teoria do pró-hapteno. Determinados alótipos de antígenos leucocitários humanos (HLA) são envolvidos na patogênese destas reações e conferem aumento no risco em desenvolvê-las⁶.

O infiltrado inflamatório na SSJ e particularmente na NET frequentemente é escasso na derme, e a discrepância entre a extensão do dano epidérmico e a reação inflamatória aparentemente leve tem sugerido que as células T não são essenciais no desencadeamento da apoptose dos queratinócitos¹⁷.

Tabela 6 Drogas relacionadas na literatura com SSJ e NET

Anti-infecciosos:	
• Aminopenicilinas	• Macrolídeos
• Antimaláricos	• Quinolonas
• Antifúngicos imidazólicos	• Sulfonamidas
• Cefalosporinas	• Tetraciclínas
Analgésicos:	
• Dipirona (metinazol)	
Anti-inflamatórios não hormonais	
• Especialmente os derivados oxicans	
Anticonvulsivantes:	
• Carbamazepina	• Fenitoína
• Lamotrigina	• Ácido valproico
• Fenobarbital	
Miscelânea:	
• Alopurinol	• Nevirapina

No entanto, outras evidências se confrontam com esta visão. Primeiramente, em um número substancial de doentes com NET, o infiltrado é moderado ou mesmo extenso¹⁷. Além disso, a intensidade do infiltrado demonstra uma relação linear com a porcentagem da área de superfície corpórea com destacamento epidérmico e também parece correlacionar-se com a mortalidade¹⁸.

Além disso, enquanto o infiltrado inflamatório epidérmico pode ser paucicelular, o fluido das bolhas dos doentes com NET contém um grande número de linfócitos CD8⁺, os quais também se dispõem em torno dos vasos da derme superficial com evidência de exocitose na epiderme^{6,17}. Nas biópsias da pele de doentes com SSJ ou NET os linfócitos T predominam sobre os macrófagos no início do curso da reação, porém com o tempo a taxa linfócitos/macrófagos diminui¹⁷. A proporção de linfócitos CD8⁺ excede a de CD4⁺, estando altamente ativados (expressão elevada do HLA-DR) e frequentemente expressando o receptor do antígeno leucocitário cutâneo (CLA)^{17,18}. Além disso, os linfócitos T CD8⁺ do fluido das bolhas são quase todos do fenótipo de memória, como demonstrado pela ausência do CD45RA e pela expressão do CD29^{17,18}.

Os linfócitos TCD8⁺ e as células *natural killer* (NK) são atualmente entendidos como os efetores da indução da apoptose dos queratinócitos na SSJ e NET⁶. Apesar da função central das células T CD8⁺, as células T CD4⁺ e células da imunidade inata (células NK CD3⁻, CD56⁺, células dendríticas,

mastócitos, monócitos CD14⁺CD16⁺, granulócitos e células NK/T) também participam da patogênese destas reações adversas a droga⁶. No entanto, há que se ressaltar que a mera presença de um determinado tipo celular na pele lesional não implica em relação de causalidade⁶.

Macrófagos, neutrófilos e células NK têm sido implicados na NET, com alguns estudos demonstrando serem os macrófagos as células mais abundantes nas amostras de pele⁶. Os monócitos/macrófagos podem contribuir para o processo de apoptose dos queratinócitos via produção do TNF α , do ligante indutor de apoptose relacionada ao TNF e do indutor fraco de apoptose relacionada ao TNF⁶. As células NK têm sido encontradas no fluido das bolhas, junto com as células T altamente citolíticas, que expressam o receptor CD56 NK⁶. Entende-se que estes dois tipos celulares são os principais indutores da apoptose dos queratinócitos⁶.

O mecanismo de ativação das células T na NET permanece sob investigação⁶. Há duas teorias predominantes: o conceito p-i e a teoria do pró-hapteno⁶. No conceito da teoria do pró-hapteno a droga é metabolizada em seus metabólitos e estes se ligam de forma covalente a peptídeos celulares, criando uma molécula imunogênica capaz de estimular o sistema imune⁶. No conceito p-i aceita-se que a droga possa estimular o sistema imune por ligação direta não covalente diretamente com o principal complexo de histocompatibilidade (MHC) I e o receptor de célula T (TCR), de forma similar ao modo como a droga se liga ao seu receptor farmacológico⁶ (Figura 30). Neste modelo, a afinidade da droga pela molécula do MHC de classe I e pelo TCR poderia apenas induzir respostas de células T, o que colabora pela ausência de resposta de células B vista na NET⁶.

Etiologia da apoptose na SSJ e NET

A apoptose é a causa de morte dos queratinócitos nestas reações, com as células T CD8⁺ efetuando exocitose de granzima B/perforina e granulinas, as quais são implicadas como os mediadores primários da apoptose⁶. O Fas ligante solúvel, o óxido nítrico (NO) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) também contribuem para a apoptose dos queratinócitos⁶.

A marca histopatológica destas doenças é a “necrose epidérmica disseminada”, devido à morte dos queratinócitos por apoptose (Figura 31). Há

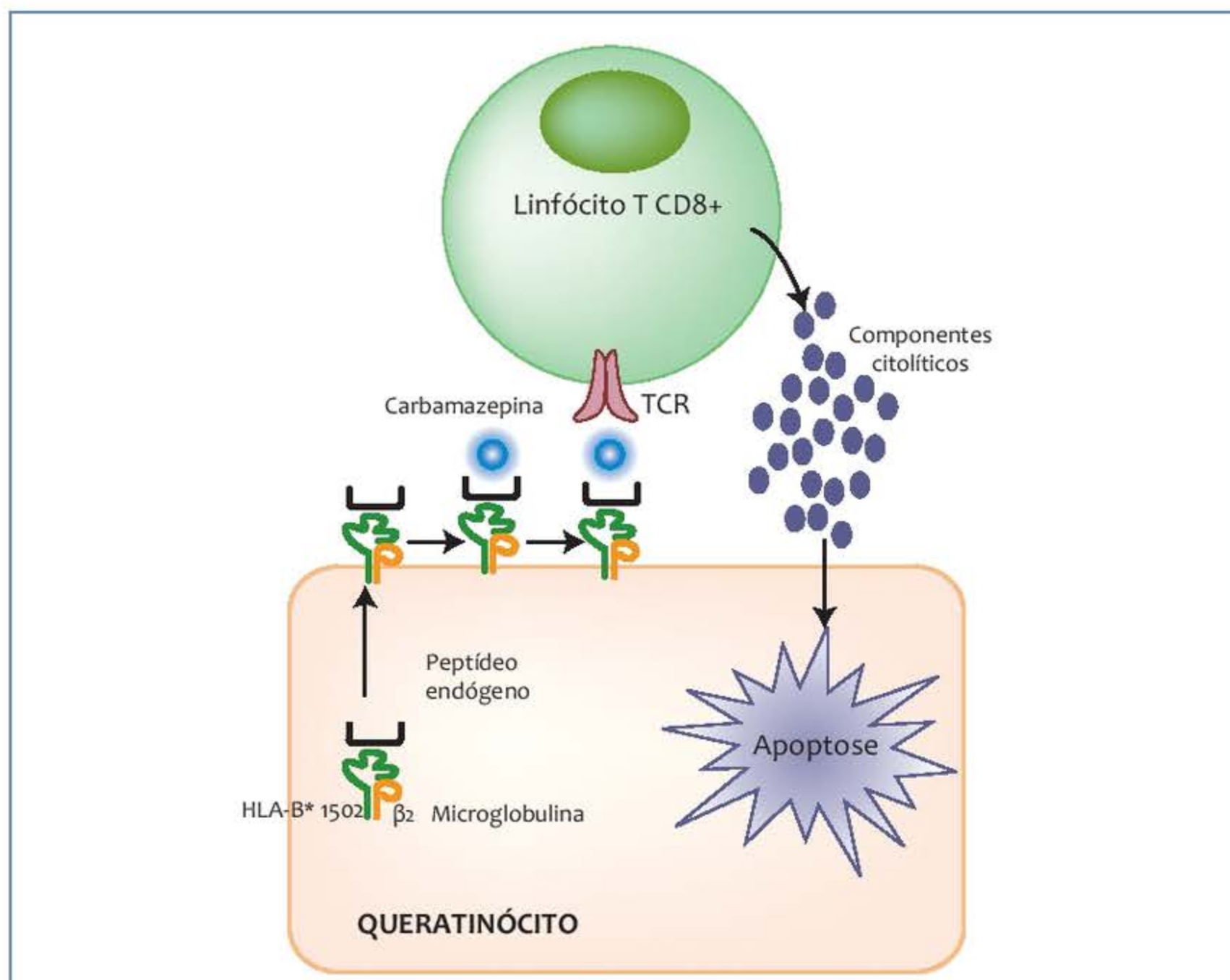


Figura 30 Modelo de apoptose de queratinócito induzido pela interação carbamazepina-HLA-B* 1502 e receptor de célula T (TCR) na SSJ/NET.

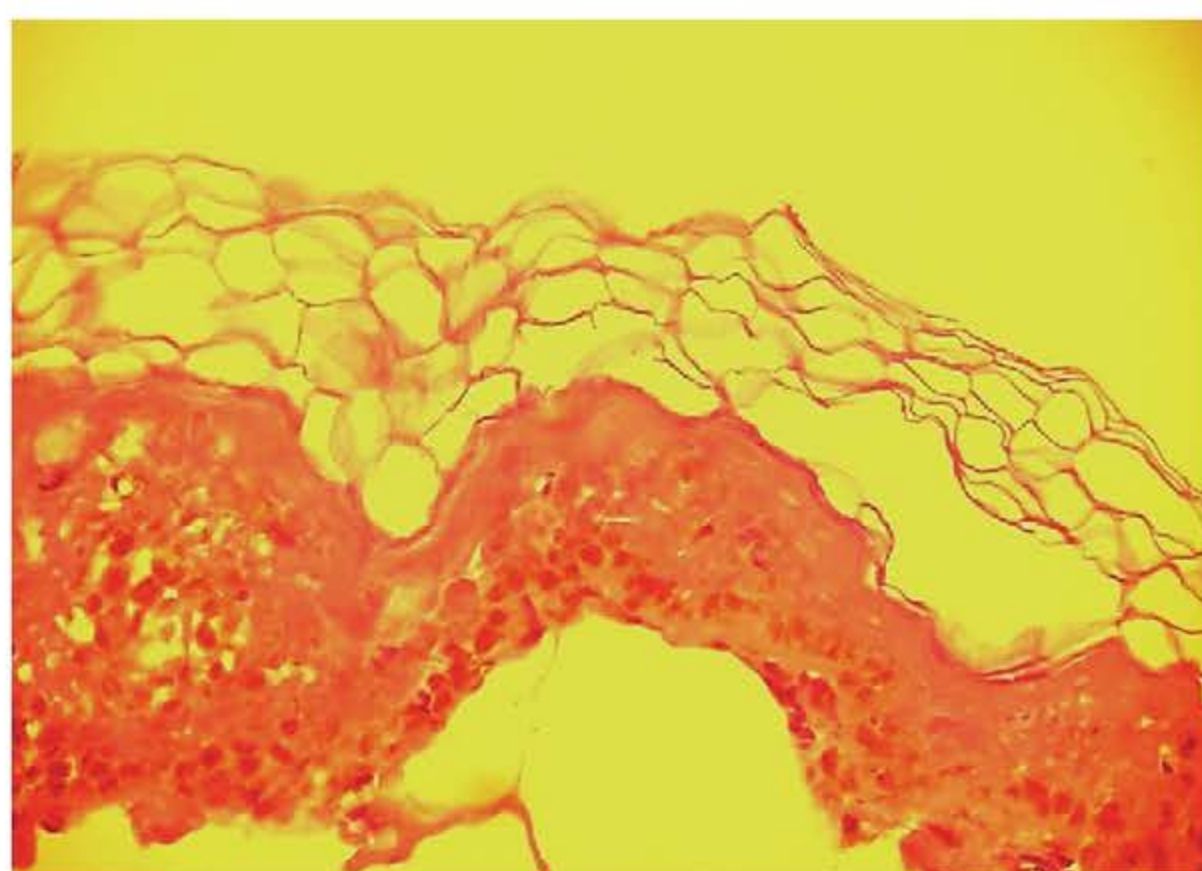


Figura 31 Queratinócitos apoptóticos em toda a espessura da epiderme em doente com necrólise epidérmica tóxica.

duas vias que conduzem à apoptose celular, a ligação do Fas (CD95) com o seu ligante FasL (CD95L) e a liberação da via das perforinas/granzima B e granulinas. O Fas representa uma função importante na homeostase cutânea e é constitucionalmente expresso nos queratinócitos normais, com a expressão restrita à camada de células basais e às porções inferiores da camada espinhosa.

A expressão de Fas nas biópsias de pele de doentes com SSJ ou NET é idêntica à da pele normal na população controle. Os linfócitos que infiltram a derme perivascular e a epiderme também expressam o Fas, demonstrando que a apoptose dos queratinócitos na reação à droga é mediada pela ligação do Fas dos queratinócitos com o FasL dos linfócitos. No entanto, os linfócitos do fluido das bolhas não expressam o FasL, sugerindo que outro mecanismo deva estar envolvido na apoptose além do Fas-FasL. Este mecanismo é o sistema de apoptose por granulinas¹⁹. Atualmente, portanto, se aceita que a apoptose dos queratinócitos é desencadeada primariamente por linfócitos T específicos à droga que se utilizam do sistema de granulinas, e a apoptose mediada por Fas/FasL, perforinas/granzimas, NO e TNF α podem subsequentemente contribuir para a extensão do dano epidérmico⁶.

A granulina é uma molécula encontrada nos grânulos citotóxicos, junto das perforinas e granzima B, das células T CD8⁺, NK e NK/T, atuando como agente bactericida e tumoricida⁶. Sob ativação da célula T citolítica e das células NK, a granulina é exocitada e atua como uma tesoura nas membranas das células-alvos, causando instabilidade iônica, a qual leva a dano mitocondrial e apoptose da célula⁶. Chung et al.¹⁹ compararam a expressão gênica das células mononucleares do sangue periférico no fluido das bolhas de doentes com NET, encontrando uma elevação de 10 a 20 vezes na expressão gênica de granulina nas células mononucleares, um aumento de oito vezes na granzima B e de três vezes nas perforinas e duas vezes no FasL do soro. A mensuração da granulina no fluido das bolhas seguiu o mesmo padrão, revelando maiores níveis de granulina comparados aos de perforina, granzima B e sFasL (FasL sérico)¹⁹. Os níveis de granulina se correlacionaram com a gravidade da reação à droga¹⁹. Esses achados posteriormente foram verificados também por Abe et al.²⁰, que encontraram níveis elevados de granulina em 4 de 5 doentes

com SSJ/NET antes do destacamento epidérmico ou desenvolvimento de lesões, em oposição à elevação de granulicina em apenas 1 de 24 doentes com reações adversas cutâneas a droga. Esses dois estudos fortalecem a argumentação de que a granulicina constitui um importante indutor de apoptose na NET e um marcador promissor no diagnóstico precoce da reação⁹.

Desequilíbrio de citocinas

As biópsias de pele de doentes com SSJ ou NET têm demonstrado expressar níveis elevados de IFN γ , TNF α , IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 quando comparadas a doentes com eritema polimorfo e controles sadios²¹⁻²³. No fluido das bolhas dos doentes com SSJ e NET observam-se altas concentrações do IFN γ , TNF α , IL-6, IL-13 e IL-18 (uma citocina que induz a produção do IFN γ)^{23,24}. De forma interessante, os níveis de TNF α e IL-10 são muito mais elevados nos fluidos das bolhas que no sangue dos doentes, sugerindo uma maior produção local²⁴.

Desta forma, a elaboração de um perfil de citocinas tipo TH1 (particularmente o IFN γ e o TNF α) é indicativa de que o mecanismo de citotoxicidade celular é o principal desencadeador da apoptose dos queratinócitos na SSJ e na NET²³. No entanto, se a participação de citocinas de perfil TH2, como a IL-5 e a IL-13, tem alguma função na patogênese da doença, ainda permanece a ser esclarecido. A IL-10, por sua vez, se constitui em uma citocina reguladora, a qual pode estar sendo sintetizada nessas reações com a finalidade de limitar o dano imune²⁴.

Outras citocinas e moléculas, como TNF α e NO, têm sido implicadas na apoptose da NET⁶. O TNF α tem relação com os “receptores de morte” TNF-R1, causando a ativação da caspase e morte celular⁹. Embora a elevação dos níveis de TNF α seja encontrada na NET, sua função permanece desconhecida⁶. Além de causar apoptose, o TNF α também é conhecido por ativar a via do fator nuclear-kappa B (NF- κ B), especulando-se que sua função seja protetiva na NET⁹. Este conceito pode explicar o aumento de mortalidade entre doentes com NET tratados com talidomida, um agente anti-TNF α . O NO tem sido implicado na apoptose, e pode estimular a atividade de caspase por meio de ação da p53⁶. Amostras de pele de doentes com NET na fase pré-bolhosa demonstraram níveis elevados da sintetase indutível do óxido nítrico (iNOS)⁶. O IFN- α e o TNF α secretados pelas células T ativadas indu-

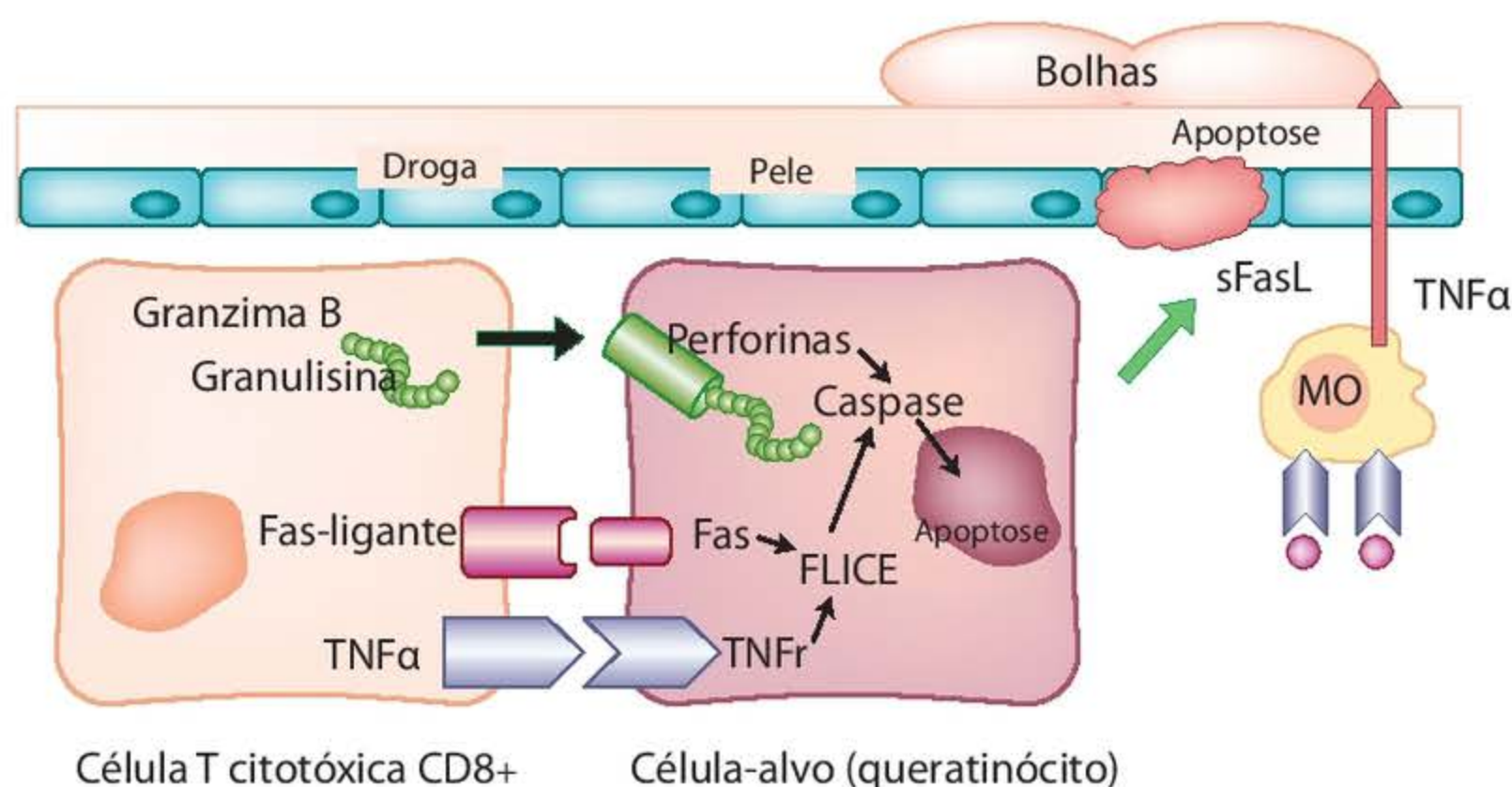


Figura 32 Resumo dos eventos de citólise e apoptose na SSJ ou NET.

zem expressão da iNOS, estimulação do FasL dependente do NO^{25} , e ultimately a apoptose dos queratinócitos; isso implica que $\text{INF-}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$ e iNOS atuam como potenciais pontes moleculares entre as respostas imunes específicas por um lado e na expressão de moléculas pró-apoptóticas, por outro⁶. A combinação de $\text{TNF}\alpha$, NO e a elevação de espécies de oxigênio reativo podem também contribuir para o estresse oxidativo e a quebra do maquinário intracelular e de membranas, o que leva à apoptose⁶.

Predisposição genética

Uma predisposição genética para a SSJ e NET tem sido amplamente discutida e investigada. Um estudo de Taiwan foi o primeiro a relatar em chineses de etnia Han que 100% dos doentes com SSJ/NET em uso de carbamazepina eram positivos para o alelo HLA-B*1502²⁶. Esse achado não pode ser confirmado na Europa, demonstrando que a etnia influencia mais do que previamente suposto nesse contexto. Nos casos de SSJ/NET em decorrência do alopurinol, encontrou-se 100% de positividade do HLA-B*5801 entre chineses de etnia Han, enquanto na população europeia esta associação não esteve presente em mais que 55% dos casos^{27,28}. Fortes associações tais como as verificadas entre chineses Han sugerem que estes alelos do HLA devam estar envolvidos na apresentação de um antígeno específico de uma determinada droga de for-

ma mais eficaz que outros alelos do HLA¹. Assim, o risco de ocorrência de SSJ/NET não está relacionado apenas à exposição a drogas de alto risco, mas também à predisposição genética¹. Em grupos humanos de etnia mais homogênea com uma alta prevalência de reações a uma dada medicação, a forte associação genética com a droga pode ser mais fácil de ser detectada (Tabela 7)¹.

Em resumo, SSJ e NET são iniciadas tanto por ligações não covalentes pela interação direta de uma droga com um MHC I específico (conceito p-i), ou pela ligação covalente de um metabolito da droga com um peptídeo celular (teoria do pró-hapteno), formando uma molécula imunogênica⁶. As células T CD8⁺ ativadas pelos queratinócitos ou células apresentadoras de antígeno profissionais expressando MHC de classe I e antígeno liberam IFN γ ,

Tabela 7 Associação de alelos do HLA e predisposição/risco de SSJ ou NET

Droga	HLA	População	OR ou (N)	pc
Carbamazepina	B*1502	Chineses Han	2.505	2,0x10 ⁻¹²
Carbamazepina	B*1502	Ancestrais asiáticos	(4/4)	–
Carbamazepina	B*1502	Europeus	(0/8)	–
Carbamazepina	B*1502	Tailandeses	25,5	0,0005
Carbamazepina	B*1502	Japoneses	(0/7)	–
Fenitoína	B*1502	Tailandeses	18,5	0,005
Antiepilépticos	B*1502	Chineses Han	17,6	0,001
Alopurinol	B*5801	Chineses Han	580	4,7x10 ⁻²⁴
Alopurinol	B*5801	Europeus	80	< 10 ⁻⁶
Alopurinol	B*5801	Japoneses	40,8	< 10 ⁻⁴
Abacavir	B*5701	Australianos	117	< 10 ⁻⁴
Abacavir	B*5701	Ingleses	24	< 10 ⁻⁴
Abacavir	B*5701	Australianos	960	< 10 ⁻⁴
Abacavir	B*5701	Branços	(36/65)	–
Abacavir	B*5701	Negros	(0/9)	–
Abacavir	B*5701	Outros	(1/10)	–
Abacavir	B*5701	Japoneses	(0/7)	–
Nevirapina	DRB1*0101 e CD4 alto	Caucasianos	18	0,0006
Nevirapina	Cw*0802-B*1402	Sardenha	15	0,05
Nevirapina	B*3505	Tailandeses	18,96	4,6x10 ⁻⁶
Nevirapina	Cw8	Japoneses	6,2	0,03

OR: odds ratio; (N): sensibilidade (casos portadores/todos os casos); pc: valor de p corrigido.

causando ativação de macrófagos e queratinócitos e perforina/granzima B e granulinsina⁶. Os macrófagos e queratinócitos aumentam a expressão do MHC I e liberam TNF α e quimioatraentes, enquanto a granulinsina e as perforinas/granzima B se difundem pela epiderme, atuando como as principais indutoras da apoptose. As células T CD8⁺ e os queratinócitos também expressam FasL, o qual juntamente com TNF α induz a apoptose de forma adicional. Os neutrófilos chegam à pele via quimioatraentes e NO, liberados pelos queratinócitos, atuando em menor papel na apoptose⁶. A presença de citocinas de padrão TH2 mais provavelmente sugere uma tentativa de reduzir a resposta inflamatória e interromper a ativação e proliferação de células citotóxicas⁶.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da SSJ e da NET é amplo, e inclui uma variedade extensa de reações cutâneas, como: eritema multiforme *major*, eritema polimorfo associado ao herpes simplex, queimaduras, erupção fixa medicamentosa generalizada, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, síndrome da pele escaldada estafilocócica, eritrodermia edematosa, penfigoide bolhoso, dermatose por IGA linear, pênfigo paraneoplásico, doença enxerto-*versus*-hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico com lesões cutâneas agudas tipo NET¹⁵. O diagnóstico da SSJ e da NET é primariamente clínico, geralmente aventado com uma história clínica detalhada e com o exame físico, incluindo o sinal de Nikolsky positivo. No entanto, o diagnóstico pode ser confirmado pela biópsia, cujo exame histopatológico demonstra necrose de toda a espessura da epiderme por apoptose de queratinócitos e descolamento da epiderme, enquanto que a derme exibe mínimas alterações¹⁵. Os principais diagnósticos diferenciais da NET estão listados na Tabela 8.

Prognóstico

O prognóstico entre a SSJ e a NET é variável. A mortalidade na SSJ é geralmente em torno de 1 a 5%, enquanto que ela é estimada entre 25 e 30% na fase aguda da NET²⁹.

Estudos sobre sobrevida nos doentes com SSJ e NET baseados em dados coletados do Registro Europeu de Reações Cutâneas Adversas Graves (Re-

Tabela 8 Diagnóstico diferencial da necrólise epidérmica tóxica

Doença	Clinica	Histopatologia
Eritema multiforme <i>minor</i>	Lesões em alvo típico e atípico; distribuição predominantemente acral e simétrica; mais frequentemente relacionada a infecções (herpes vírus simplex)	As características clínicas facilitam a distinção; necrose epidérmica menos extensa
Eritema multiforme <i>major</i>	Lesões em alvo típico e atípico; distribuição predominantemente acral e simétrica; mais frequentemente relacionada a infecções (micoplasma); destacamento epidérmico mínimo (até 1%) e bolhas pequenas	As características clínicas facilitam a distinção; necrose epidérmica menos extensa; esparsos queratinócitos apoptóticos
Síndrome da pele escaldada estafilocócica	Sem mucosite e descamação superficial	Bolha intraepidérmica
Doença por IgA linear induzida por droga	Mucosite rara e distribuição anular das bolhas	Imunofluorescência direta revela depósito linear de IgA ao longo da zona de membrana basal
Doença enxerto versus hospedeiro grave	Distribuição foliculocêntrica da erupção e de sentido acral para proximal na distribuição das bolhas	Indistinguível da NET
Pustulose exantemática generalizada aguda	Raro acometimento de membrana mucosa e não erosivo	Pústulas intraepidérmicas e necrose focal de queratinócitos

giSCAR) observaram que a mortalidade foi de 23% na 6ª semana e de 34% em 1 ano³⁰. As taxas de mortalidade costumam serem maiores entre doentes de maior faixa etária e menor em crianças. A causa mais comum de óbito é a sepse e a falência de múltiplos órgãos, com morbidade adicional representada por sangramento gastrointestinal, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e edema pulmonar^{29,31}. Outras causas incluem síndrome do desconforto respiratório do adulto (ARDS), insuficiência cardíaca e renal. A gravidade da NET é avaliada pelo escore denominado SCORNET, o qual foi desenvolvido por Bastuji-Garin et al. em 2000³², e pode ser usado para estimar o risco de mortalidade baseando-se em sete fatores de risco independentes, os quais se encontram na Tabela 9. Além dos fatores prognósticos do SCORNET (Tabela 9), também são fatores determinantes de mal prognóstico a retirada tardia da droga causal e a demora para transferir o doente para unidade de queimados.

Tabela 9 Fatores prognósticos de risco de morte independentes na NET (SCORNET)³²

Fatores prognósticos	Parâmetros	Mortalidade estimada segundo a soma dos pontos
Idade	≥ 40 anos	
Frequência cardíaca	≥ 120 batimentos/minuto	0-1 (3,2%)
Presença de malignidade	Sim (1 ponto); não (0 ponto)	2 (12,2%)
% da área de superfície corpórea destacada	> 10%	3 (35,5%)
		4 (58,3%)
Ureia nitrogenada sérica	> 28 mg/dL ou >10 mmol/L	≥5 (90,0%)
Bicarbonato sérico	< 20 mEq/L	
Glicemia	> 14 mmol/L (ou > 252 mg/dL)	

Atribui-se um ponto para a presença de cada um dos parâmetros acima descritos.

O escore SCORNET deve ser aplicado no 1º e no 3º dias após a admissão hospitalar para aperfeiçoar essa ferramenta quanto ao seu valor preditivo³³. O SCORNET pode subestimar a mortalidade em doentes com comprometimento respiratório²⁹.

Os doentes que sobrevivem à fase aguda da NET apresentam um significativo risco de mortalidade, com um estudo³⁴ demonstrando 65% de sobrevivência em 5 anos, sendo que observou-se um aumento do risco de óbito após a alta hospitalar associado a idade avançada, um SCORNET entre 3 e 6, mais que uma morbidade associada, um retardo maior que 5 dias para iniciar o tratamento (admissão hospitalar em unidade de queimados) e uma ASC total maior.

Valeyrie-Allanore et al.³⁵ analisaram as características histopatológicas da NET, a densidade do infiltrado dérmico e a gravidade da necrose epidérmica como possíveis fatores preditivos da mortalidade. Nenhum aspecto histopatológico, incluindo a densidade do infiltrado dérmico e a espessura da necrose epidérmica, se correlacionou com o aumento de mortalidade durante o início da hospitalização. Entretanto, uma vez que a análise univariada foi ajustada usando o SCORNET no dia 1 de internação, a associação não foi significativa.

Ducic et al.³⁶ propuseram a seguinte fórmula para estimar a mortalidade (*odds*) em doentes com NET:

$$-11,5 + (0,1 \times \text{idade do doente} + 0,03 \times \text{área de superfície corporal acometida} + 5,75 \text{ se sepse estiver presente})$$

Sequelas

Os doentes com NET particularmente são os mais acometidos por sequelas, incluindo cicatrizes cutâneas, lesões oculares, discromias, complicações dentárias, problemas geniturinários e doença pulmonar²⁹. Na SSJ as sequelas oculares são as mais frequentes, sendo que estudo dos casos de SSJ na MayoClinic, em período de 8 anos (janeiro de 2000 a dezembro de 2007), demonstrou que 3 de 27 doentes acompanhados apresentaram sequelas oculares, sendo que houve perda visual permanente em dois deles³⁷.

Os doentes que sobrevivem à fase aguda da NET têm risco de sequelas variadas (Tabela 10).

Diagnóstico

O diagnóstico da SSJ e da NET se baseia tanto em características clínicas como histopatológicas (Tabela 11). Pode haver um pródromo de tosse, rinorreia, febre, anorexia e mal-estar geral, que precede as manifestações mucocutâneas²⁹. A característica clínica principal inclui eritema, máculas violáceas ou purpúricas e exantema morbiliforme ou alvos atípicos²⁹. Essas lesões progridem para a formação de bolhas e destacamento epidérmico, que segundo sua extensão determinarão a classificação em SSJ ou superposição SSJ/NET ou NET²⁹.

Nos estágios iniciais da doença a NET clinicamente lembra reações à droga mais benignas e leves, como o eritema multiforme *major* (EMM) e exantemas medicamentosos benignos²⁹.

Na Alemanha, alguns autores descreveram uma variante da síndrome de Stevens-Johnson sem lesões cutâneas denominada *síndrome de Fuchs*, a qual muitos interpretam como uma variante do eritema multiforme *major* (EMM) ou síndrome de SSJ atípica, e ainda é conhecida como mucosite associada com *Mycoplasma pneumoniae*, quando associada a este agente. Mais comum em crianças e adolescentes, essa condição foi relatada na literatura indexada em apenas oito pacientes adultos³⁸.

Tabela 10 Sequelas entre doentes com necrólise epidérmica tóxica

Órgão/sistema	Complicações	Manejo
Sistema tegumentar	Discromia, geralmente hipo ou acromia, erupção de novos nevus melanocíticos, onicolise, onicodistrofia, perda de unhas das mãos (Figura 27), cicatrizes hipertróficas ou queloides (Figura 26) e afinamento dos cabelos	Admissão imediata em unidade de queimados ou UTI. Remoção não excessiva e intempestiva da pele desvitalizada, ou apenas aspiração asséptica do conteúdo das bolhas. Cobertura com curativos não aderentes. Evitar troca frequente de curativo, o que pode impedir a reepitelização. Usar cobertura cutânea com curativos biológicos, biossintéticos, prata ou impregnados de antibiótico. Vigilância de infecção ativa com cultura das lesões da pele a cada 48 horas; não utilizar antibiótico profilático. Controle da temperatura ambiente. Manipulação asséptica e estéril do doente. Acesso venoso distante das áreas afetadas
Ocular	Síndrome <i>sicca</i> , sensação de areia nos olhos, simbléfaro, cicatriz corneana, xerose da córnea, triquíase, cegueira, fibrose subconjuntival (Figura 25) e fotofobia	Cuidados oftalmológicos imediatos. Colírio de solução salina a cada 2 horas. Uso de lubrificantes e antibióticos tópicos. Desenvolvimento de sinéquia deve ser rompido com instrumento rombo. Lente de contato gás-permeável no tratamento ocular. Transplante de membrana amniótica para doentes com envolvimento da córnea, conjuntiva ou da borda palpebral
Pulmonar	Bronquite crônica, bronquiectasias, bronquiolite obliterante, pneumonia organizante com bronquiolite obliterante e obstrução do trato respiratório	Cuidado na monitorização da função respiratória. Suplemento de oxigênio quando necessário. Iniciar intubação com ventilação mecânica se a traqueia ou os brônquios forem envolvidos. Solução salina nebulizada, broncodilatadores, aspiração brônquica e fisioterapia
Cavidade oral	Síndrome <i>sicca</i> , redução do fluxo salivar e do pH, doença periodontal, inflamação gengival, sinéquias e desconforto oral	Início precoce da nutrição oral via tubo nasogástrico. Spray frequente com antissépticos. Remoção das crostas orais
Sistema geniturinário	Dispaurenia, aderências, estenose vaginal, vulvovaginite erosiva ou balanite, erosões uretrais e constrições geniturinárias	Consulta urológica. Lise manual regular para minimizar aderências. Cateter de Foley para manter a permeabilidade do trato urinário
Sistema gastrointestinal	Constrições esofágicas	Instituição precoce da alimentação enteral. Monitorização cuidadosa do estado nutricional, balanço de fluidos e eletrólitos. Prevenção de úlceras de estresse.

Tabela 11 Características diagnósticas da necrólise epidérmica tóxica

Características clínicas	Características histopatológicas
Sintomas constitucionais: febre, mal-estar, anorexia e faringite	Necrose de toda a espessura da epiderme
Eritema extenso, máculas violáceas ou purpúricas e exantema morbiliforme ou alvos atípicos iniciando no tronco e disseminando-se distalmente; confluência na face, tronco e outras áreas: NET> SSJ/NET > SSJ	Destacamento (clivagem) subepidérmica, infiltrado linfocitário na junção dermoepidérmica, linfócitos CD4+ na derme e linfócitos CD8+ na epiderme
Bolhas flácidas, descolamento epidérmico e necrose epidérmica com tonalidade acinzentada	Apoptose do endotélio vascular
Esfoliação da epiderme que envolve até 10% da ASC na SSJ, 10-30% na superposição SSJ-NET, e > 30% na NET com máculas purpúricas	
Mucosite oral, genital e ocular em quase todos os doentes	
Sinal de Nikolsky positivo	
Sinal de Asboe-Hansen positivo	
Acometimento do epitélio do trato respiratório em 25% dos doentes com NET	

Ainda em nível de estudos laboratoriais e experimentais, diversos autores têm avaliado o uso de marcadores séricos para a detecção precoce da NET, tais como a dosagem do FasL solúvel, perforinas/granzima B, CD40 ligante solúvel, HMGB1 (proteína B1 do grupo de alta motilidade), alfa-defensinas 1 a 3 (fluido das bolhas), nível sérico da DHL, níveis da TARC (quimiocina regulada pela ativação e timo) e granulicina²⁹.

Prevenção

Os doentes com SSJ ou NET devem evitar a droga ofensora e medicamentos que possam apresentar reação cruzada (Tabela 12). No entanto, não há evidência de reatividade cruzada entre os anticonvulsivantes aromáticos e a lamotrigina^{29,39}. A história de SSJ ou NET induzidas por antibiótico sulfonamida não implica em excluir o uso de sulfonamidas não antibióticas, desde que elas não contenham a molécula arilamina, que é a molécula implicada na reação a droga com estes antibióticos⁴⁰. Um estudo não observou *in vitro* reatividade cruzada entre sulfametoxazol e outras medicações sulfonamidas,

Tabela 12 Medicações que em geral induzem síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica e podem provocar reações cruzadas entre si

Anticonvulsivantes	Antibióticos sulfonamidas	Antibióticos betalactâmicos
Carbamazepina	Sulfametoxazol	Cefalosporinas
Fenitoína	Sulfadiazina	Carbapenens
Fenobarbital	Sulfapiridina	Penicilinas
	Sulfametizol	

como diuréticos (hidroclorotiazida), hipoglicemiantes (gliburida, tolbutamida e clorpropamida) e duas outras sulfonamidas antibacterianas (sulfassalazina e sulfisoxazole)⁴¹. Os antibióticos betalactâmicos, incluindo as cefalosporinas e os carbapenens, devem ser estritamente evitados em doentes que tenham histórico de desenvolver SSJ ou NET com qualquer droga da família dos betalactâmicos⁴².

Como medida preventiva, o Food and Drug Administration (FDA) americano recomenda que o genótipo HLA*B1502 seja testado na maioria dos pacientes candidatos a tratamento com carbamazepina e ancestralidade no leste asiático⁴³. O FDA recomenda também que todos os pacientes sejam testados para o HLA-B*5701 antes de receber abacavir⁴⁴.

Considerações sobre as sulfonamidas e o risco de reações alérgicas

Os antibióticos sulfonamidas e as sulfonamidas não antibióticos, tais como as sulfonilureias e os diuréticos tiazídicos, são drogas bem reconhecidas como causa de reações de hipersensibilidade⁴⁵. Embora em alguns doentes tenha ocorrido uma possível reação cruzada entre antibióticos sulfonamidas e outras sulfonamidas não antibióticos, isso ainda é controverso⁴⁵. As atuais evidências sugerem que os antibióticos sulfonamidas provavelmente não reajam de forma cruzada com outras sulfonamidas não antibióticas⁴⁵. Tanto os antibióticos como os não antibióticos sulfonamidas são compostos com uma molécula sulfonamida (SO₂NH₂), porém o grupo é muito heterogêneo em relação à estrutura tridimensional⁴⁵. As reações de hipersensibilidade induzidas por antibióticos sulfonamida envolvem uma complexa combinação de eventos metabólicos e imunológicos⁴⁵.

Os antibióticos sulfonamidas são derivados da sulfanilamida (Figura 33), e contêm um grupo amina na posição N4 e um substituinte na posição N1. A molécula amina aromática é considerada a desencadeadora das reações a droga mais graves, como SSJ, NET e DRESS, em decorrência da formação de intermediários reativos hidroxilamina e da formação subsequente de um produto hapteno⁴⁵. As reações alérgicas do tipo I de Gel & Coombs (IgE mediadas) aos antibióticos sulfonamidas parecem ser direcionadas pelos substituintes da posição N1⁴⁵. A ligação de um membro com anel aromático heterocíclico 5- ou 6- com pelo menos um nitrogênio da porção N1 da sulfonamida e a presença de um único grupo metil (posição β) (Me) no segundo átomo de carbono são importantes determinantes alergênicos (Figura 33, B).

As sulfonamidas não antibióticas não têm a molécula de amina aromática na posição N4, nem um substituinte N1 com anel heterocíclico aromático 5- ou 6-. Sob bases químicas, considera-se improvável que o risco de reações de hipersensibilidade ou evento alérgico após o uso de sulfonamidas antibióticos e não antibióticos seja o mesmo⁴⁵. Johnson dividiu as sulfonamidas em três grupos: *arilaminas* (uma molécula de sulfonamida conectada

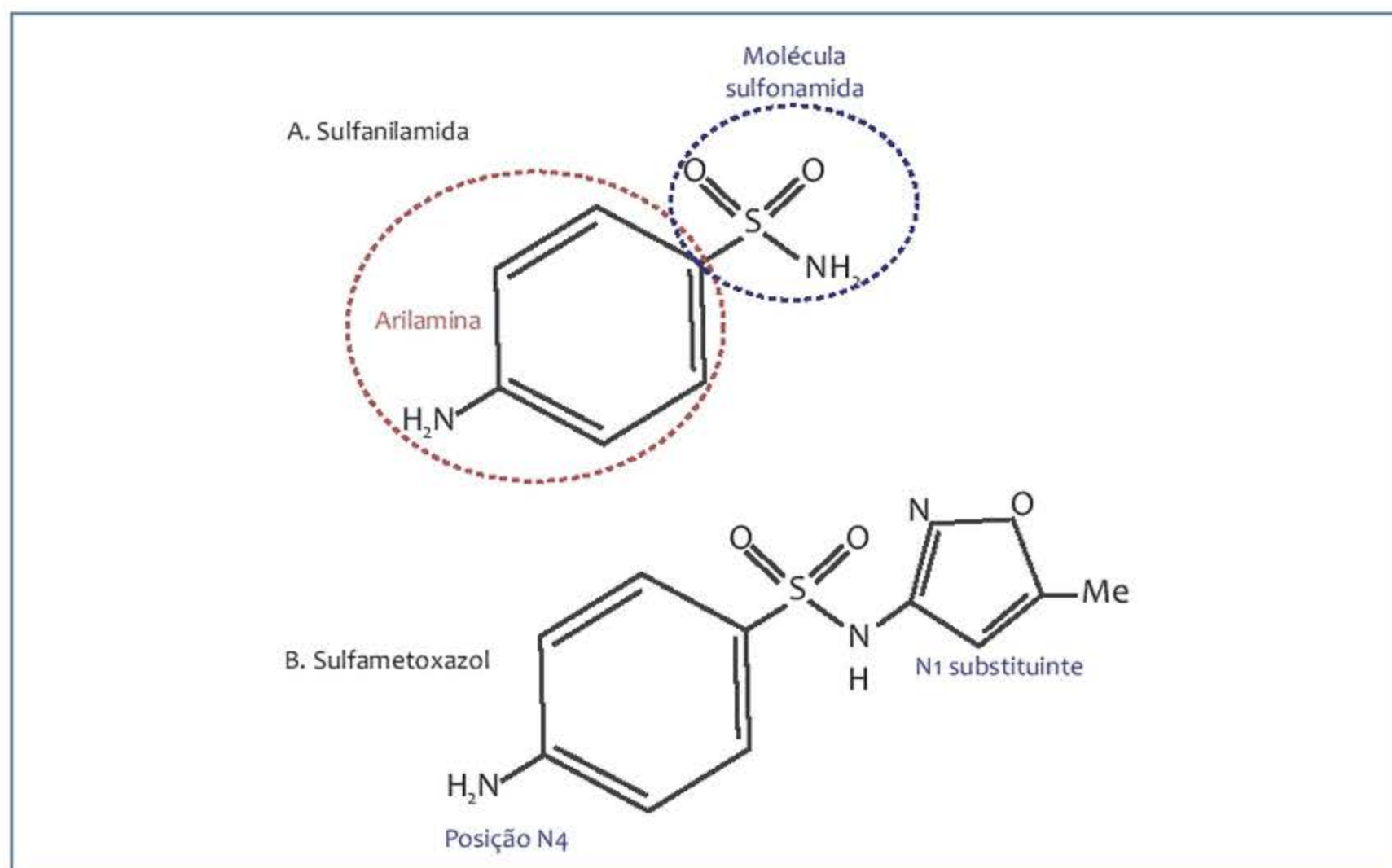


Figura 33 Estrutura das sulfas.

com um anel benzeno com uma amina insubstituível na posição do substituinte N4, N4⁺), *não arilaminas* (uma molécula sulfonamida conectada a um anel benzeno ou outra estrutura cíclica sem uma molécula amina na posição N4, N4⁺), e um grupo no qual a molécula sulfonamida não está diretamente ligada ao anel benzeno⁴⁶ (Tabela 13). Verdel et al.⁴⁵ estudaram indivíduos com reações alérgicas às drogas sulfonamidas e concluíram que o uso tanto de sulfonamidas antibióticas (que são N1⁺N4⁺), como de algumas drogas não antibióticas (N1⁺N4⁻ ou N1⁻N4⁻, como as sulfonilureias e os diuréticos, respectivamente), confere um risco maior de reação adversa a droga em relação aos não usuários desse tipo de drogas.

O potencial de reação imunogênica relacionado às sulfonamidas geralmente desenvolve-se dentro de 1 a 3 dias do início da medicação; a reação de hipersensibilidade necessita da presença da arilamina e tem início tardio, em geral dentro de 7 a 14 dias. A hipersensibilidade causada por algumas sulfonamidas (N1⁺N4⁻) geralmente ocorre dentro das primeiras 6 a 8 semanas do tratamento⁴⁵.

Tabela 13 Classificação de drogas sulfonamidas de acordo com a presença e/ou ausência de um substituinte N1 e uma arilamina N4

Substituinte N1	Arilamina (N4)	Drogas sulfonamidas
+	+	Amprenavir, sulfaloxato cálcico, succinilsulfatiazol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoazol, sulfadimidina, sulfafurazol, sulfaguanidina, sulfametizol, sulfadimetoxina, sulfametoxipuridazina, sulfametopirazina, sulfamezatina, sulfamoxol, sulfafenazol, sulfapiridina, sulfasuxidina, sulfatiazol
+	-	Aceto-hexamida, almotriptam, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glimidina, probenecide, sotalol, tolazamida, tolbutamida, torasemida
-	-	Acetalozamida, bendrofluazida, bumetanida, celocoxibe, clortiazida, clortalidona, clopamida, clorexolone, ciclofentiazida, diazóxido, etiazida, famotidina, furosemida, hidroclorotiazida, piretanida, sarfrusemida, hidroflumetizida, piretanida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, naratriptam, politiazida, quinetazona, sildenafil, sumatriptam, xipamida
-	+	Dapsona

Tratamento

O tratamento da SSJ e da NET é fundamentado em quatro medidas: (i) retirada da droga ofensora, especialmente as medicações conhecidamente de alto risco; (ii) tratamento tópico; (iii) medidas de suporte; e (iv) intervenções ativas. A abordagem sempre é multidisciplinar e a internação hospitalar no âmbito de unidade de queimados ou unidade de tratamento intensivo, devido à grande quantidade de epiderme descolada durante a reação adversa a droga¹.

Retirada da droga ofensora

Como as medicações são a causa mais comum de NET, e mais provável da SSJ, torna-se imperativa uma história clínica detalhada para determinar e descontinuar todas as medicações potencialmente relacionadas. Diminuir o tempo entre o início das manifestações tegumentares da reação e a admissão do doente em uma unidade especializada é crucial para melhorar a sobrevida²⁹. A retirada imediata da droga causal está relacionada com a diminuição do risco de óbito, embora resultados imediatos não sejam notados. A identificação da droga ofensora pode ser dificultosa em pacientes nos quais várias novas drogas tenham sido recentemente prescritas²⁹.

Tratamento tópico

Embora as bolhas sejam flácidas e frágeis, elas deveriam ser deixadas no lugar ou somente ser perfuradas e seu conteúdo, aspirado¹. As erosões podem ser tratadas com clorexidine, octenisept ou soluções de poli-hexanida e gazes umedecidas impregnadas não aderentes¹. Estas últimas são particularmente importantes se fatores ambientais como alta temperatura do quarto ou colchões de pressão alternada determinarem ressecamento da pele¹. A sulfadiazina de prata deve ser evitada, pelo menos se a droga ofensora que provocou a reação adversa tiver sido cotrimoxazol ou outro agente anti-infeccioso sulfonamida¹. Alguns especialistas em cuidados de queimados debridam a pele sob anestesia geral e aplicam enxertos ou outras coberturas¹. No entanto, esse pode ser um procedimento agressivo e não bem tolerado por idosos com co-

morbidades, além de sujeitar o paciente a cicatrizes hipertróficas se o debridamento for extenso, ou se os curativos forem fixados diretamente na pele¹.

A cobertura da derme desnuda pode ser obtida por meio de gaze estéril parafinada, enxertos porcos e humanos, além dos novos métodos, incluindo o Biobrane[®] (Bertek Pharmaceuticals; UDL Laboratories, Rockford, IL), o qual é um substituto de pele constituído por uma membrana sintética bilaminar⁴⁷. Outro curativo é o Aquacel Ag[®] (ConvaTEC, Skillman, NJ), o qual é constituído por hidrofibras que retêm umidade e liberam nanopartículas de prata dentro do curativo⁴⁸. Outra opção é o Acticoat[®] (Smith & Nephew, Largo, FL), que consiste em um tecido que entrega prata nanocristalizada à pele e absorve os exsudatos cutâneos, promovendo oclusão, efeito bactericida e diminuição da dor⁴⁹. Nós, os autores do livro, tivemos experiência muito positiva com o uso deste curativo em doente com NET extensa (Figuras 34 e 35). Na Figura 36 observam-se as embalagens de curativos com prata disponíveis no nosso meio.

Para as superfícies mucosas, o cuidado especializado é crítico. Soluções orais desinfetantes devem ser oferecidas ao paciente a fim de tratar as erosões orais e unguentos suaves como os com dexapantenol devem ser aplicados nas erosões e crostas sangrantes dos lábios¹. Além disso, é crucial o cuidado urológico, ginecológico e oftalmológico especializado, e por vezes diário. Os cuidados oftalmológicos devem incluir lubrificação ocular contínua,



Figura 34 Paciente com necrólise epidérmica tóxica em que se aplicou Acticoat[®] (curativo com prata nanocristalina).



Figura 35 Detalhe do curativo Acticoat® (curativo com prata nanocristalina).



Figura 36 Embalagem do curativo Acticoat® (curativo com prata nanocristalina) em tamanho de 20 cm x 40 cm e do curativo Aquacel® em tamanho de 10 cm x 10 cm.

uso de antibióticos tópicos e lise de aderências¹. Gotas diárias de eritromicina e corticosteroides juntamente com lubrificantes são recomendadas para minimizar infecções e inflamação¹. Terapias adicionais que possam melhorar a lubrificação ocular e minimizar a inflamação incluem lágrimas artificiais, ciclosporina em colírio e gotas oculares de soro autólogo¹.

Medidas de suporte

O tratamento dos pacientes com NET é similar ao tratamento dos pacientes com queimaduras extensas, com raras exceções. Todos os pacientes de-

vem ser submetidos à biópsia cutânea para confirmação diagnóstica. O paciente deve ser observado em UTI e isolamento e ambiente aquecido com temperatura média de 30-32°C, evitando-se ao máximo o trauma cutâneo, usando-se um colchão de pressão alternada. Um acesso venoso deve ser obtido, o mais distante possível da pele acometida¹. A hidratação deve ser iniciada, sendo composta de macromoléculas (1 mL/kg/% de superfície corpórea acometida pelo descolamento, sob a forma de albumina humana em concentração de 5% em solução isotônica ou ainda coloide proteico, como Dextran®) e solução salina isotônica, de acordo com a porcentagem de área corporal acometida (0,7 mL/kg/% superfície corporal acometida pelo descolamento epidérmico)¹. Essas formulas requerem o cálculo exato da pele desnuda, o que frequentemente

Tabela 14 Medidas de suporte aos doentes com necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson grave

- Manipular o paciente em ambiente aquecido (30 a 32°C), condições estáveis e evitar a manipulação no leito a fim de não promover trauma cutâneo e mucoso.
- Obter linha venosa periférica para injeção de soluções de macromoléculas.
- Avaliar o estado geral: peso, frequência respiratória, débito urinário e hidratação.
- Calcular o descolamento epidérmico com base na “regra dos nove” dos queimados.
- Retirar todas as drogas suspeitas e as não essenciais à manutenção da vida do paciente.
- Biópsia cutânea e fotografias para o seguimento.
- Cuidados oftalmológicos.
- Acalmar o doente, ressaltando o caráter transitório do quadro e administrar tranquilizantes quando a função respiratória permitir.
- Transferir o doente para unidade de tratamento de queimados ou de terapia intensiva.
- Uso de fluidos e aporte calórico necessário nas 24 horas iniciais*.
- Antibióticos, caso se verifique a presença de bactérias cultivadas da pele com a seleção de uma única cepa, queda rápida da febre ou deterioração do estado geral.
- Aplicação de antissépticos líquidos à base de nitrato de prata a 0,5% ou clorexidina a 0,05%.
- Administrar antiácidos orais e anticoagulação com heparina.

*Infusão endovenosa: macromoléculas (1 mL/kg/% de superfície corpórea acometida pelo descolamento epidérmico) e solução salina isotônica (0,7 mL/kg/% de superfície corpórea acometida pelo descolamento epidérmico). Alimentação nasogástrica: iniciar com 1.500 calorias em 1.500 mL nas primeiras 24 horas e aumentar a ingesta em 500 calorias ao dia, até se atingir 3.500 a 4.000 calorias/dia. As macromoléculas consistem em albumina humana diluída a 40 g/L em solução isotônica ou coloide não proteico, como o Dextran.

Adaptada de: Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I – anafilaxia e reações anafilactoides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell). An Bras Dermatol Rio de Janeiro. 2004;79(4):471-88.

é difícil e faz com que o volume ofertado seja superestimado¹. O gasto energético do paciente com NET está aumentado, elevando o consumo metabólico basal em 2 vezes, sendo 50% deste destinado à pele. As perdas proteicas atingem 150 a 200 g por dia. O paciente deve ser alimentado por sonda nasogástrica, com ingestão calórica de 1.500 kcal nas primeiras horas e posteriormente aumentada em 500 kcal por dia, alcançando até 3.500 a 4.000 kcal ao dia¹.

A antibioticoterapia deverá ser iniciada nos casos em que ocorra diminuição brusca da temperatura, queda do estado geral ou aumento das bactérias cultivadas na pele com predomínio de uma única cepa. Deve-se salientar que nos primeiros dias as infecções mais comuns são pelo *Staphylococcus aureus* e posteriormente por Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) ou *Candida albicans*.

Outro cuidado seria o suporte psicológico com o paciente, tranquilizando-o sobre a natureza transitória da doença, instituindo terapêutica com tranquilizante caso a função pulmonar permita.

Intervenções ativas

Em relação à SSJ e à NET, tem-se propagado que, ao contrário das queimaduras, além do dano inicial à epiderme, há uma reação imune em andamento, de forma que seria necessário suprimi-la.

Uma revisão de 2002 da Cochrane sobre intervenções na NET concluiu de forma desapontadora que “não havia evidência disponível sob qual tratamento medicamentoso se aplicar aos doentes com NET”⁵⁰. Desde então, embora vários estudos tenham sido publicados, a literatura ainda é dominada por estudos não controlados, estudos retrospectivos e relatos ou séries de casos⁵¹. Recentemente o grupo europeu publicou os resultados do estudo retrospectivo EuroSCAR no tratamento da SSJ e da NET⁵². Os autores concluíram que nem o uso da imunoglobulina endovenosa, nem dos corticosteroides mostrou qualquer efeito benéfico sobre a mortalidade em comparação apenas com as medidas de suporte⁵².

Corticosteroides sistêmicos

O uso dos corticosteroides no manejo da NET ainda é controverso. O corticosteroide sistêmico tem sido utilizado no tratamento da SSJ e NET por muitos anos, apesar da ausência de qualquer evidência forte que possa supor-

tar seu uso⁵³. Entre os estudos publicados nos últimos 15 anos, nenhum encontrou aumento da mortalidade associado com os corticosteroides no tratamento da SSJ, quando comparados às medidas de suporte de forma isolada⁵³. Em trabalho de revisão, Heynes et al.⁵⁴ concluíram que a metilprednisolona intravenosa deveria ser dada na SSJ na dose de 1-2 mg/kg em curso curto.

Apesar da ausência de estudos cegos randomizados em avaliar a eficácia dos corticoides sistêmicos no tratamento da NET, estas drogas foram o tratamento padrão dos cuidados por um longo período⁵³. Têm sido publicados mais estudos mostrando um benefício do uso dos corticosteroides sistêmicos na melhora da redução das taxas de mortalidade na NET, do que o contrário⁵³. No entanto, isso ainda é controverso e a maioria desses estudos está resumida na Tabela 15.

Doses altas de corticosteroides, entretanto, têm sido empregadas no início da NET, durante a fase de exantema, antes da perda epidérmica ter se estabelecido. Clinicamente muitas vezes isso se torna inexecutável, diante da dificuldade de se prever a evolução do exantema morbiliforme para a SSJ ou NET. No entanto, perante drogas causais, sintomas prodrômicos sugestivos, dolorimento cutâneo ou lesões mucosas, as quais são altamente suspeitas de reações graves como SSJ ou NET, o uso dos corticosteroides pode ser iniciado (opinião dos autores), porém deveria ser limitado às primeiras 48 horas para se evitar complicações clínicas relevantes.

Tripathi et al.⁶⁰, em análise prospectiva de 67 doentes com SSJ tratados com corticosteroides, concluíram que o tratamento precoce com os corticosteroides sistêmicos reduziu a morbidade e melhorou o prognóstico dos doentes⁶⁰.

Imunoglobulina endovenosa

Em um artigo divisor de águas publicado pelo grupo de Viard et al.⁶¹ em 1998, relatou-se que as preparações comerciais de imunoglobulina endovenosa (IgEV) continham anticorpos naturais anti-Fas (anti-CD95) que bloqueavam a ligação do Fas ao FasL. A Figura 37 expressa o conceito da apoptose mediada pelo Fas (CD95) e a Figura 38, o bloqueio desse sistema de apoptose pela imunoglobulina endovenosa.

Excluindo-se o estudo EuroScar, até o início de 2008 havia muitos relatos de casos e nove estudos com 10 ou mais doentes com NET tratados

Tabela 15 Estudos com o uso de esteroides sistêmicos na SSJ e NET (séries de casos com mais de 10 doentes publicados desde 1994)⁵³

Estudo (autor)	Ano	Numero de doentes	Doença	Tratamento e dose	Desfecho
Kakourou ⁵⁵	1997	15	NET (ASC média de 85%)	Altas doses de esteroides	0% de mortalidade
Cheriyen ⁵⁶	1995	13	NET (8 doentes com ASC > 80%)	Metilprednisolona > 159 mg/dia	0% de mortalidade
Engelhardt ⁵⁷	1997	7	NET	Unidade de queimados	28% de mortalidade
		7	NET	Esteroides (dose desconhecida) + unidade de queimados	14% de mortalidade
Kardaun ⁵⁸	2007	8	SSJ (1), NET (7)	Dexametasona 1,5 mg/kg por 3 dias	13% de mortalidade
		4	SSJ (1), NET (3)	Dexametasona 100 mg/dia + ciclofosfamida 500 mg por 1 dia	0% de mortalidade
Yamane ⁵⁹	2009	8	SSJ	Metilprednisolona (600-100 mg/dia)	13% de mortalidade
		9	NET	Metilprednisolona (600-100 mg/dia)	22% de mortalidade
		3	SSJ	Metilprednisolona ± IgIV ou plasmáférese	0% de mortalidade
		8	NET	Metilprednisolona ± IgIV ou plasmáférese	25% de mortalidade

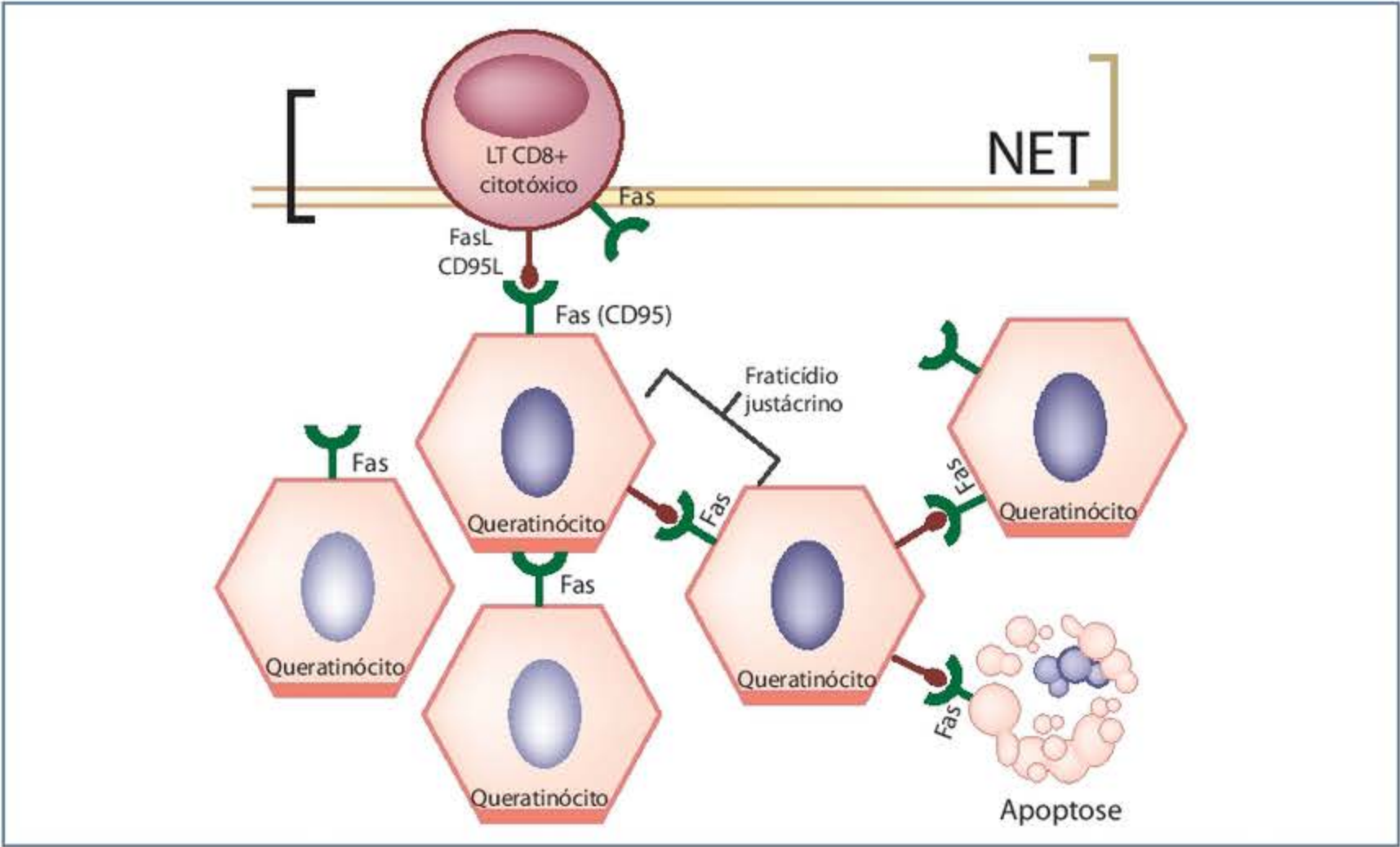


Figura 37 Mecanismo de apoptose dos queratinócitos na necrólise epidérmica tóxica mediada pelo sistema Fas (CD95)/FasL (CD95L).

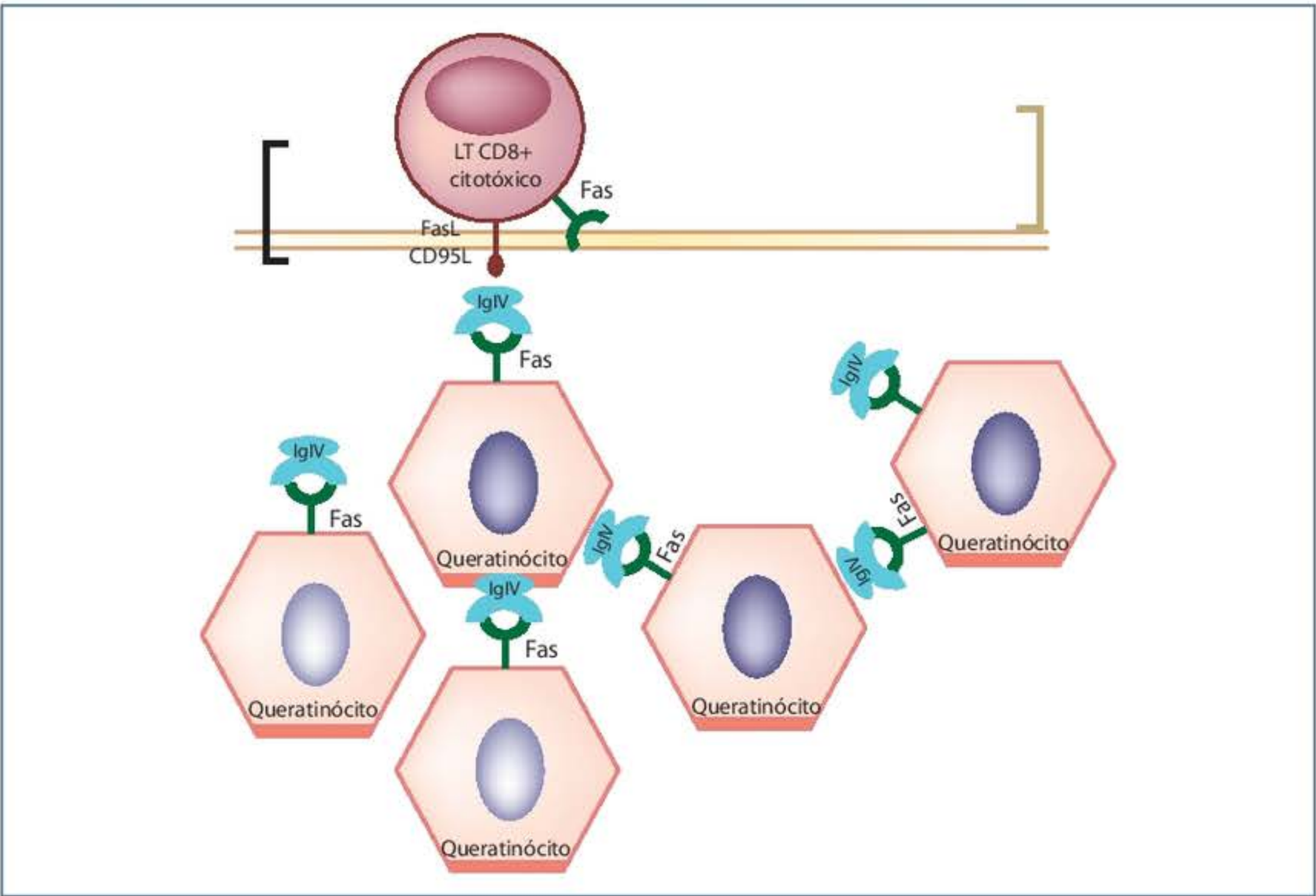


Figura 38 Bloqueio da apoptose mediada pelo sistema Fas(CD95)/FasL(CD95L) com o uso da imunoglobulina endovenosa (IgIV).

com IgEV, sendo o maior deles um estudo multicêntrico retrospectivo com 48 doentes⁶². Sete desses nove estudos demonstraram uma tendência do benefício no uso da IgEV em alta dose sobre a taxa de mortalidade na NET^{63,64}. Dos três estudos que não demonstraram benefícios da IgEV sobre a mortalidade⁶⁵⁻⁶⁷, dois eram retrospectivos e somente um era prospectivo não comparativo do uso da IgEV na dose de 2 g/kg em 34 doentes com SSJ e NET em um único centro⁶⁸. Os doentes que recebem a IgEV dentro dos primeiros quatro dias do início da reação adversa parecem ter um tempo mais curto em relação à parada da progressão da reação e na reepitelização completa comparados aos que recebem a IgEV depois⁵¹. As Figuras 39 e 40 são imagens de um doente que recebeu a IgEV na dose aproximada de 750 mg/kg/dia, durante 3 dias.

O uso da IgEV em crianças também tem se mostrado favorável⁶⁹. No entanto, a NET na infância tem demonstrado um melhor prognóstico espontâneo em relação aos adultos, com uma reepitelização mais rápida e menor mortalidade⁷⁰.

Apesar de muitos estudos terem sido publicados investigando a função da IgEV no tratamento de SSJ e NET, ainda existe grande controvérsia sobre sua eficácia. A ausência de opinião uniforme entre os experts no as-



Figura 39 Paciente que recebeu IgEV na dose aproximada de 750 mg/kg/dia, durante 3 dias.



Figura 40 Mesmo paciente da Figura 39.

sunto é baseada na convergência de vários fatores⁵³. Primeiro e mais importante, os resultados dos vários estudos (os quais não são uniformes em seus parâmetros) são, por vezes, conflitantes⁵³. Em segundo, alguns autores sustentam razões para se suspeitar que a SSJ e a NET possam ser uma manifestação clínica única de múltiplas condições subjacentes, com patofisiologias distintas⁵³. Pacientes que desenvolvem SSJ/NET no contexto de AIDS, malignidade ou autoimunidade poderiam apresentar formas de uma doença distinta da SSJ ou NET que ocorre em adultos saudáveis expostos a uma medicação ofensora (apesar de apresentação clínica idêntica)⁵³. Devido ao fato de que as vias fisiopatogênicas e a predisposição genética ainda não são completamente conhecidas, existe a possibilidade de que diferentes modalidades de tratamento para a SSJ/NET possam ser efetivas em diferentes estágios da doença ou em diferentes grupos populacionais. Além disso, em decorrência das diferenças nas formulações comerciais de IgEV disponíveis e do uso de doses variadas em fases distintas da reação à droga, não há padronização nos resultados nos diferentes estudos⁵³. As doses empregadas variam amplamente de 400 mg/kg a 4 g/kg⁵³. O número pequeno de pacientes alocados nos estudos dificulta a análise estatística e sua significância⁵³. As evidências atuais apontam, quando possível, para a sugestão do uso da IgEV em doses de 2 a 3 g/kg no total, dados em 3 dias, com a dose mínima ≥ 2 g/kg, se iniciada precocemente no curso da doença⁵³.

Na Tabela 16 estão resumidos os diversos estudos que utilizaram a IgEV no tratamento de SSJ e NET com mais de 5 pacientes desde 1998.

Agentes antifator de necrose tumoral

No passado, a talidomida foi testada em ensaio duplo-cego placebo controlado fundamentado no efeito anti-TNF α desta droga e na produção desta citocina na NET. O estudo, no entanto, foi interrompido devido a um aumento inesperado na taxa de mortalidade no grupo tratado com talidomida⁸³. O aumento na taxa de mortalidade poderia ser atribuído a um aumento paradoxal no TNF α , uma vez que, pelo menos *in vitro*, a talidomida também pode atuar como um coestimulador de células T citotóxicas CD8+.⁵¹

O uso de anticorpos monoclonais anti-TNF no tratamento da NET foi descrito inicialmente na Alemanha, em 2002, com o tratamento de uma paciente de 56 anos com NET pelo cotrimoxazol⁸⁴. Uma dose de 5 mg/kg de infliximab foi administrada no quarto dia do início da NET, resultando em uma parada da progressão da doença após poucas horas da infusão⁸⁴. Posteriormente outros quatro casos foram relatados por outros autores, como Hunger et al.⁸⁵, o qual descreveu o caso de um paciente com NET induzida por diclofenaco que cessou o descolamento epidérmico dentro de 24 horas. Al-Shouli et al.⁸⁶ descreveram um caso de doente idoso que usou sildenafil em altas doses e ervas chinesas, não respondendo a corticoterapia e que uma semana após receber infliximab 3 mg/kg demonstrou reepitelização de quase toda a pele.

Meiss et al.⁸⁷ trataram três casos com infliximab com diagnóstico de superposição entre NET e PEGA. Esse novo tratamento pode ser promissor na NET e deverá ser avaliado em um grupo maior de doentes nos anos vindouros, uma vez que até agosto de 2013 a base de dados PubMed/Medline revelou mais sete casos de NET tratados com infliximab, com aparente sucesso^{88,90-95}, e um paciente tratado com etanercept⁸⁹.

Ciclosporina, ciclofosfamida e plasmaférese

A ciclosporina é um imunossupressor com atividade antiapoptótica. Há vários relatos de casos e uma série de 11 doentes em que se documentou o tratamento da NET com ciclosporina⁹⁶. Todos os doentes tinham NET grave e a ciclosporina foi utilizada na dose de 3-5 mg/kg/dia até a reepitelização, exceto na série de casos onde ela foi administrada por 4 semanas. Parece ter havido um menor tempo na parada da progressão da doença e sem riscos maiores de complicações sépticas. A ação parece residir na inibição dos linfócitos T CD8+ com resultante redução no dano epidérmico.

Tabela 16 Coletânea de estudos em que se empregou a IgEV na SSJ/NET (> 5 pacientes, desde 1998)⁵³

Estudo (autor)	Ano	Número de doentes	Tratamento	Doença e média da área de superfície corporal acometida (ASC) em %	Desfecho
Viard ⁶¹	1998	10	IgIV (0,2-0,75 g/kg/dia x 4 dias)	NET (51)	0% mortalidade
Morici ⁷¹	2000	7	IgIV (1,5-2 g/kg)	SSJ (< 10)	0% mortalidade
		2	Corticosteroides	SSJ (< 10)	0% mortalidade
		3	Tratamento de suporte apenas	SSJ (< 10)	0% mortalidade
Stella ⁷²	2001	9	IgIV (0,6-0,7 g/kg x 4 dias)	NET (17)	11% mortalidade
Tristani ⁷³	2002	8	IgIV (0,5-0,75 g/kg x 4 dias)	NET (67)	0% mortalidade
Bachot ⁶⁵	2003	34	IgIV (2 g/kg)	SSJ (9) Superposição (5) NET (20)	32% mortalidade
Campione ⁷⁴	2003	10	IgIV (400 mg/kg x 5 dias)	NET (44)	10% mortalidade
Metry ⁶⁹	2003	7	IgIV (0,3-1,0 g/kg x 4 dias)	SSJ (< 10)	0% mortalidade
Prins ⁶²	2003	48	IgIV (0,8-5,8 g/kg)	NET (45)	12% mortalidade
Brown ⁶⁷	2004	24	IgIV (400 mg/kg x 4 dias)	NET (57)	42% mortalidade
		21	Sem IgEV	NET (57)	29% mortalidade
Al-Mutairi ⁷⁵	2004	12	IgIV (0,5-1,0 g/kg/dia x 4 dias)	NET (58)	0% mortalidade
Shortt ⁶⁶	2004	16	IgIV (0,7 g/kg/dia x 4 dias)	NET (65)	25% mortalidade
		16	Sem IgEV	NET (65)	38% mortalidade
Tan ⁷⁶	2005	12	IgIV (1,5-2 g/kg)	Superposição (4) NET (8)	8% mortalidade
Mangla ⁷⁷	2005	10	IgIV (0,05-0,1 g/kg/dia)	NET (67)	0% mortalidade
Faye ⁷⁰	2005	156	IgIV (1,6-3,9 g/kg)	SSJ e NET	27% mortalidade

continua

Tabela 16 Coletânea de estudos em que se empregou a IgEV na SSJ/NET (> 5 pacientes, desde 1998)⁵³ (Continuação)

Estudo (autor)	Ano	Número de doentes	Tratamento	Doença e média da área de superfície corporal acometida (ASC) em %	Desfecho
Stella ⁷⁸	2007	23	IgIV (0,7 g/kg x 4 dias)	SSJ (2) Superposição (16) NET (5)	26% mortalidade
		8	Tratamento de suporte apenas	NET (73)	75% mortalidade
Teo ⁷⁹	2009	6	IgIV (3 g/kg)	SSJ (2) Superposição (1) NET (3)	17% mortalidade
Molgo ⁸¹	2006	15	IgIV (2-3 g/kg)	Superposição e NET	20% mortalidade
Yang ⁸²	2009	20	Esteroides + IgIV (0,4 g/kg x 5 dias)	NET (27)	15% mortalidade
		35	Corticosteroides (metilprednisolona 1-1,5 mg/kg)	NET (41)	22% mortalidade
Schneck	2008	35	IgIV (dose média 1,9 g/kg)		34% mortalidade
		40	IgIV + esteroides		18% mortalidade
		119	Corticosteroides isolados		18% mortalidade
		87	Tratamento de suporte apenas		25% mortalidade

Heng & Allen⁹⁷ em 1991 foram os primeiros a utilizar a ciclofosfamida no tratamento de doentes com NET, com aparente sucesso. Arevalo et al.⁹⁶ compararam em 2000 dez doentes com NET tratados com ciclosporina com 6 que receberam ciclofosfamida (com ou sem esteroides) e concluíram que houve um desfecho mais favorável no grupo que recebeu ciclosporina, avaliando dados referentes ao tempo de reepitelização, progressão da doença, falência de órgãos e óbito.

Kostal et al.⁹⁸ trataram quatro doentes com NET (mais de 80% de ASC acometida) com plasmaférese com um número médio de 5,25 sessões (variação de 3 a 8 sessões), obtendo parada da progressão da doença. Esses doentes haviam sido previamente tratados com corticosteroides e IgEV sem sucesso. Os autores consideraram a plasmaférese uma modalidade alternativa de tratamento para doentes com formas graves de NET cujo tratamento inicial com outros agentes, como corticosteroides e / ou IgEV, falhou⁹⁸.

SSJ e da NET em pacientes HIV-positivos ou com AIDS

O evento do HIV e da AIDS trouxe uma ampla exposição medicamentosa aos doentes, incluindo drogas antituberculosas, a terapia antirretroviral (em especial a nevirapina e o abacavir) e as sulfonamidas (sulfametoaxol-trimetoprim e sulfona). O estado de portador do HIV por si só já é um fator de risco elevado para reações cutâneas adversas aos agentes antituberculosos, com uma OR de 3,8⁹⁹.

Referências bibliográficas

1. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(6):803-15.
2. Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med*. 1994;10:1272-85.
3. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmia; report of two cases in children. *American Journal of Diseases in Children*. 1922;24:526-33.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68:355-61.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J-C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129:92-6.

6. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:173.e1-13.
7. Blum L, Chosidow O, Rostoker G, Philippon C, Revuz J, Roujeau JC. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:1088-90.
8. Wallis C, McClymont W. Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anaesthesia*. 1995;50:801-3.
9. Dolan PA, Flowers FP, Araujo OE, Sheretz EF. Toxic epidermal necrolysis. *J Emerg Med*. 1989;7:65-9.
10. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med*. 1997;23:1237-44.
11. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-7.
12. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S. Toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44.
13. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf*. 2005;28(10):917-24.
14. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharm Ther*. 2010;88:60-8.
15. Borches AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin E. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev*. 2008, doi 10.1016/j.autrev.2008.06.004.
16. Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2005;141:683-7.
17. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cell which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol*. 2000;119:225-30.
18. Paquet P, Paquet F, Al Saleh W, Reper P, Vanderkelen A, Piérard GE. Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(5):413-7.
19. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminate keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14:1343-50.
20. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med*. 2009;151:514-5.
21. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema mul-

- tiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):722-8.
22. Paquet P, Piérard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol*. 1997;19(2):127-32.
 23. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2004;123(5):850-5.
 24. Correia O, Delgado L, Barbosa IL, Campilho F, Fleming-Torrinha J. Increased interleukin 10, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):58-62.
 25. Arnold R, Seifert M, Asadullah K, Volk HD. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines. *J Immunol*. 1999;162(12):7140-7.
 26. Chung WH, Hung SI, Hong HS et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486.
 27. Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(11):4134-9.
 28. Lonjou C, Borot N, Sekula P et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
 29. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:187.e1-16.
 30. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1197-204.
 31. Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:853-62.
 32. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wokenstein P. SCORNET: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115:149-53.
 33. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORNET during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:272-6.
 34. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli R. Long term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res*. 2006;27:26-33.
 35. Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, et al. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:e29-35.
 36. Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster AM. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:768-73.

37. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(2):131-8.
38. Li K, Haber RM. Stevens-Johnson syndrome without skin lesions (Fuchs syndrome): a literature review of adult cases with *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):963-4.
39. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet.* 2001;356:1587-91.
40. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:477-90.
41. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1209-15.
42. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pierard GE. Recurrent fatal drug induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta-lactam cross-reactivity: case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med.* 2002;30:2580-3.
43. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics.* 2008;9:1543-6.
44. Wu K. Pharmacogenetic screening to prevent carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2012; 166:7-11.
45. Verdel BM, Couverein PC, Egberts ACG, Leufkens HGM. Difference in risks of allergic reaction to sulfonamide drugs based on chemical structure. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1040-6.
46. Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? *Ann Pharmacother.* 2005;39:290-201.
47. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, et al. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilization and decreases infection in elderly patients. *Burns.* 2008;34:487-92.
48. Huang SH, Wu SH, Sun IF, Lee SS, Lai CS, Lin SD, et al. Aquacel Ag in the treatment of toxic epidermal necrolysis (NET). *Burns.* 2008;34:63-6.
49. Asz J, Asz D, Moushey R, Seigel J, Mallory SB, Foglia RP. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nano crystalline silver dressing. *J Pediatr Surg.* 2006;41(12):e9-12.
50. Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau J, Townshend A. Interventions for toxic epidermal necrolysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001435.
51. Chia FL, Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(4):304-9.
52. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):33-40.
53. Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther.* 2011;24:207-18.

54. Hynes A, Kafkala C, Daoud Y, et al. Controversy in the use of high dose systemic steroids in the acute care of patients with Stevens-Johnson syndrome. *Int J Ophthalmol Clin.* 2005;45(4):25-48.
55. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, et al. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr.* 1997;156:90-3.
56. Cheriyan S, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Latall J. The outcome of Stevens-Johnson syndrome treated with corticosteroids. *Allergy Proc.* 1995;16(4):151-5.
57. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgersen RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil.* 1997;18(6):520-4.
58. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta DermVenereol.* 2007;87(2):144-8.
59. Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, et al. Analysis of treatments and deceased cases of severe adverse drug reactions – analysis of 46 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Jpn J Allergol.* 58:537-7.
60. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21(2):101-5.
61. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282(5388):490-3.
62. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al.; NET-IVIG Study Group. Toxic epidermal necrolysis-intravenous immunoglobulin. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):26-32.
63. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 2006;55(1):9-16.
64. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(3):272-80.
65. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):33-6.
66. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2004;25(3):246-55.
67. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004;25(1):81-8.
68. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):33-6.
69. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):1430-6.
70. Faye O, Roujeau J. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIG): clinical experience to date. *Drugs.* 2005;65:2085-90.
71. Morici M, Galen W, Shetty A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. *J Rheumatol.* 2000;27:2494-7.

72. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology*. 2001;203(1):45-9.
73. Tristani-Firouzi P, Petersen M, Saffle J, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:548-52.
74. Campione E, Marulli G, Carrozzo A, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:430-2.
75. Al-Mutari N, Arun J, Osama N, et al. Prospective noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2004;43:1117-8.
76. Tan A, Thong B, Yip L, et al. High dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol*. 2005;32(1):1-6.
77. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, et al. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71:398-400.
78. Stella M, Clemente A, Bollero D, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach: a retrospective analysis. *Burns*. 2007;33:452-9.
79. Teo L, Tay Y, Liu T, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. *Singapore Med J*. 2009;50(1):29-33.
80. Molgo M, Carreno N, Hoyos-Bachiloglu R, et al. Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. Review of 15 cases. *Rev Med Chil*. 2009;137:383-9.
81. Yang Y, Xu J, Li F, et al. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol*. 2009;48:1122-8.
82. Schneck J, Fagot J, Sekula P, et al. Effects of treatment on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):33-40.
83. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352(9140):1586-9.
84. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2002;146(4):707-9.
85. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):923-4.
86. Al-Shouli S, Abouchala N, Bogusz M, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:534-5.
87. Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch WCh, Fischer M. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):717-9.

88. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, et al. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:420-1.
89. Gubinelli E, Canzona F, Tonzani T, et al. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol.* 2009;36:150-3.
90. Kreft B, Wohlrab J, Bramsiepe I, Eismann R, Winkler M, Marsch WC. Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: successful treatment with infliximab. *J Dermatol.* 2010;37(10):904-6.
91. Worsnop F, Wee J, Natkunarajah J, Moosa Y, Marsden R. Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(8):879-81.
92. Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, Koulouras V, Nakos G, Tzaphlidou M, Bassukas ID. Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin. *Dermatology.* 2012;224(2):134-9.
93. Scott-Lang V, Tidman M, McKay D. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatr Dermatol.* 2012 Oct 16. doi: 10.1111/pde.12029. [Epub ahead of print]
94. Patmanidis K, Sidiras A, Dolianitis K, Simelidis D, Solomonidis C, Gaitanis G, Bassukas ID. Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis: successful treatment of an elderly patient. *Case Rep Dermatol Med.* 2012; 2012:915314. doi: 10.1155/2012/915314. Epub 2012 Oct 9.
95. Zárate-Correa LC, Carrillo-Gómez DC, Ramírez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):61-3.
96. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48(3):473-8.
97. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(5 Pt 1):778-86.
98. Košťál M, Bláha M, Lánská M, Košťálová M, Bláha V, Štěpánová E, Malý J. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher.* 2012;27(4):215-20.
99. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1472-7.

Síndrome de hipersensibilidade a droga ou síndrome DRESS (reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos)

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Esta entidade consiste em uma reação adversa a droga potencialmente fatal, rara e com manifestações cutâneas, mucosas e de órgãos internos que ocorre tanto em adultos como nas crianças¹. Foi originalmente observada em pacientes tratados com anticonvulsivantes no início da década de 1930, quando a fenitoína tornou-se disponível pela primeira vez¹. Em 1950, Chaiken et al.² relataram um caso de um doente com febre, hepatite e dermatite esfoliativa, que estava usando difenilhidantoína (Dilantin[®]), e denominaram esta reação como hipersensibilidade ao Dilantin. Posteriormente, Saltztein et al.³ descreveram essa reação cutânea adversa cutânea como sendo um pseudolinfoma, em decorrência das suas semelhanças clínicas e histopatológicas com o linfoma maligno.

Hoje em dia reconhecem-se dois tipos distintos de erupção medicamentosa com padrão histopatológico que pode mimetizar linfoma: um constituído por reação adversa a droga que histologicamente mimetiza muito um linfoma cutâneo, sem acometimento multivisceral clínico, que hoje se denomina *pseudolinfoma induzido por droga*; e o outro, no qual o padrão histopatológico pode em algumas circunstâncias lembrar um linfoma, porém com várias manifestações clínicas associadas, coma, presença de febre, erupção cutânea exantemática ou eritrodérmica, linfadenopatia, eosinofilia periférica/tecidual e hepatoesplenomegalia, para o qual hoje utilizamos a denominação *síndrome DRESS*⁴.

Coube a Bocquet, Bagot & Roujeau⁵ (1996), em oposição à descrição inicial baseada no padrão histológico dos linfonodos do tipo linfoma-símile,

propor uma distinção entre as duas entidades, baseando-se na apresentação clínica, mesmo se em ambas as entidades o padrão histopatológico fosse similar. Para afastar a ambiguidade do termo “síndrome de hipersensibilidade a droga”, esses autores propuseram a adoção do acrônimo descritivo “DRESS” (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) para a forma com acometimento clínico multivisceral.

Clinicamente, em sua forma completa, esta síndrome inclui uma erupção grave do tipo exantemática, febre, linfadenopatia, hepatite, anormalidades hematológicas com eosinofilia e linfócitos atípicos, e pode envolver outros órgãos. Esse envolvimento multivisceral diferencia a síndrome de hipersensibilidade de outras reações cutâneas comuns à droga. O reconhecimento dessa síndrome é de suma importância, uma vez que a taxa de mortalidade é de cerca de 10 a 20% e uma terapia específica pode ser necessária⁶⁻⁸.

Etiologia

A etiologia da síndrome é geralmente relacionada a uma grave hipersensibilidade a drogas e seus metabólitos reativos, que pode estar associada com defeitos enzimáticos no metabolismo das drogas¹.

Este tipo de reação é mais comumente observado com o uso de agentes antiepilépticos aromáticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) (Figura 1), sulfonamidas, tais como dapsona e sulfassalazina, porém foram relatados casos com alopurinol, sais de ouro, dapsona, sulfassalazina, talidomida, terbinafina, bloqueadores dos canais de cálcio, ranitidina, mexiletina, sorbinil, nevirapina, minociclina, zonisamida, lamotrigina, salazosulfapiridina, abacavir e dipirona (Tabela 1). Com os anticonvulsivantes aromáticos estima-se sua ocorrência em 1 caso para cada 5.000 pessoas expostas à droga, sendo especialmente mais comum entre pacientes da raça negra⁸. A reatividade cruzada entre as várias drogas anticonvulsivantes aromáticas é bem documentada, tornando difícil a escolha de uma terapia alternativa, no entanto, para doentes que tiveram DRESS pelos anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) (Figura 1), o uso do ácido valproico e da gabapentina parece ser seguro.

A imunossupressão pode predispor os doentes a desenvolver essa reação, especialmente quando acompanhada por uma infecção primária ou rea-

Tabela 1 Drogas mais frequentemente associadas com síndrome DRESS

Classe medicamentosa	Drogas
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, zonisamida, levetiracetam
Antimicrobianos	Ampicilina, ampicacina, cefotaxime, dapsona, etambutol, isoniazida, linezolida, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, rifampicina, sulfassalazina, estreptomicina, sulfametoazol-trimetoprim, vancomicina
Antivirais	Abacavir, nevirapina, zalcitabina, tenofovir, raltegravir, telaprevir
Antidepressivos	Bupropiona, fluoxetina
Anti-hipertensivos	Amilodipina, captopril
Agentes biológicos	Efalizumabe, imatinibe, vemurafenibe
Anti-inflamatórios não hormonais	Celecoxibe, ibuprofeno, hidroxicloroquina
Miscelânea	Alopurinol, epoietina alfa, mexiletina, ranitidina, ácido acetilsalicílico, atorvastatina

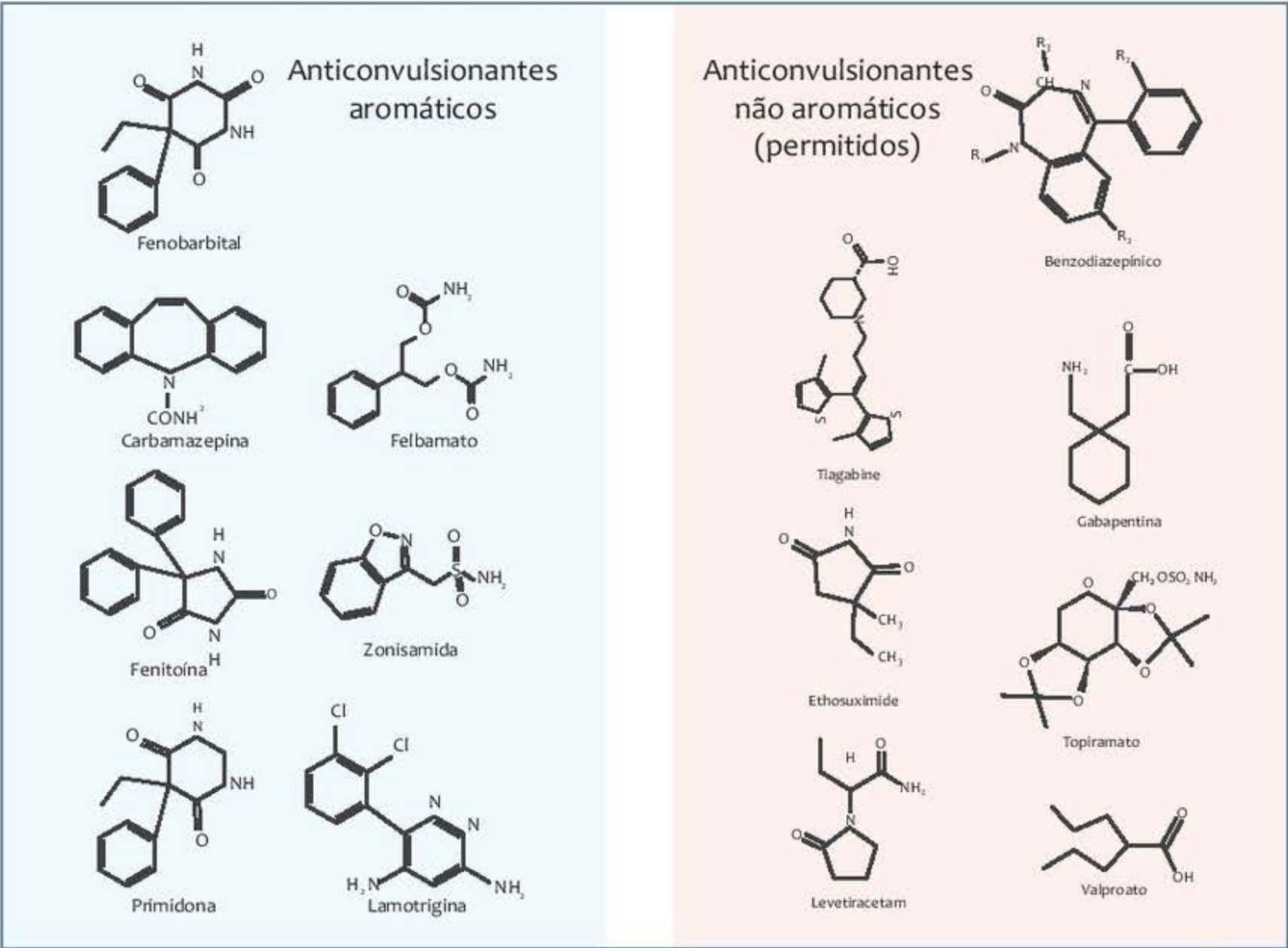


Figura 1 Anticonvulsivantes aromáticos e não aromáticos.

tivação do herpes-vírus humano tipo 6¹, e embora haja uma visão conflitante sobre a patogênese da DRESS em diferentes partes do mundo, estudos recentes têm sugerido uma relação íntima entre o herpes-vírus humano 6 (HHV-6) e o desenvolvimento da DRESS^{9,10}.

A síndrome DRESS geralmente inicia dentro dos dois primeiros meses de exposição à droga ofensora, na maioria dos casos entre 2 e 6 semanas após sua introdução¹. A incidência real da síndrome DRESS é desconhecida, pois dados epidemiológicos sobre a incidência da doença ainda não estão disponíveis¹. No entanto, acredita-se que ocorra na população geral na proporção de 1 caso para cada 1.000 ou 1 caso para cada 10.000 exposições medicamentosas¹.

Patogênese

A patogênese da síndrome DRESS ainda não é completamente compreendida¹. Várias hipóteses foram já propostas, as quais parecem interagir na patogênese final, e incluem a teoria metabólica, a teoria genética, as respostas imunes humorais e celulares, além da reativação viral¹.

Teoria metabólica

Pessoas portadoras de mutações específicas nos genes que codificam as enzimas do sistema de detoxificação de drogas (xenobióticos) demonstram um risco elevado de desenvolver síndrome DRESS¹. Esses polimorfismos genéticos parecem ser herdados em padrão autossômico dominante, o que pode explicar a distribuição familiar dos casos dessa síndrome e a possível predileção racial, como ocorre em muitos relatos de casos em pacientes negros¹.

As mutações dos genes que decodificam as enzimas do sistema de detoxificação determinam o acúmulo da droga e de seus metabólitos intermediários no organismo (Tabela 2), os quais podem, no nível bioquímico, interagir com e/ou modificar as proteínas celulares do hospedeiro, desencadeando respostas imunogênicas autoimunes contra a pele, o fígado e outras vísceras, alterar respostas imunes a vírus e mesmo induzir reativação de vírus latentes no hospedeiro^{1,4,6,7} (Figura 2). Esse cenário tem sido bem descrito na síndrome DRESS causada por anticonvulsivantes^{1,4,6,7} (Figura 3).

Tabela 2 Exemplos de alguns fármacos e seus radicais intermediários

Droga	Metabólito reativo	Enzima
Carbamazepina	Areno óxido Quinoneimina	CYP3A4
Sulfametoxazol	Hidroxilamina Nitroso N-chloro	CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, mieloperoxidase
Dapsona	Hidroxilamina Nitroso N-chloro	CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, mieloperoxidase
Diclofenaco	Acil glucoronida	CYP2C9
Lidocaína	3-hidroxi lidocaína	CYP2D6, CYP3A4
Abacavir	Aldeído	Álcool deidrogenase
Fenitoína	Areno óxido Quinona	CYP2C9, CYP3A4
Procainamida	Hidroxilamina Nitroso	Desconhecido

Adaptada de Toxicology. 2000;153:39-60.

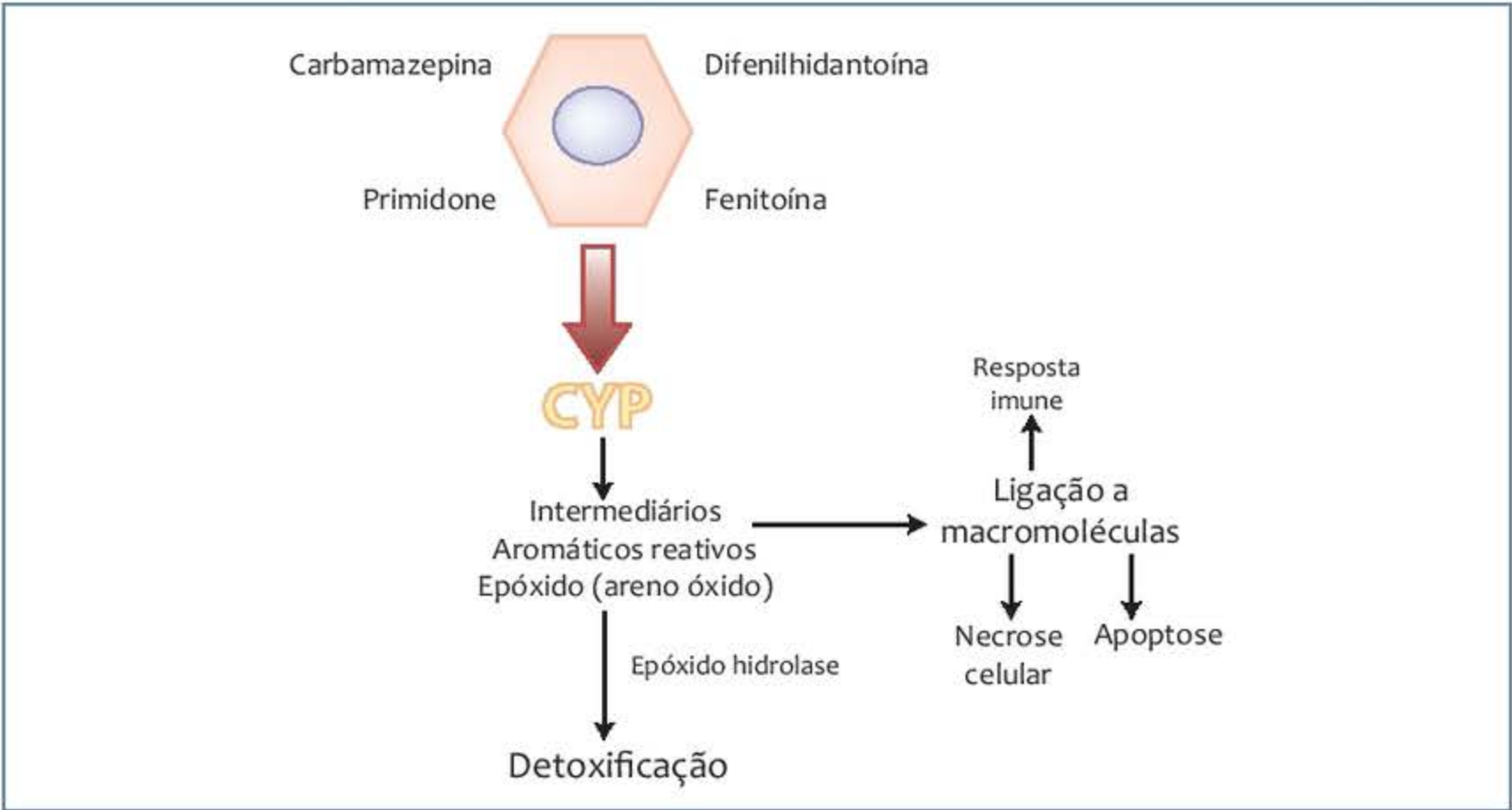


Figura 2 Hipersensibilidade aos anticonvulsivantes aromáticos. Deficiência na epóxido hidrolase acumula metabólitos reativos areno óxidos que podem desencadear uma reação imune.

Vários anticonvulsivantes são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 (CYP450) até metabólitos areno óxidos, os quais normalmente são detoxificados pela epóxido hidrolase ou glutational transferase¹. Mutações

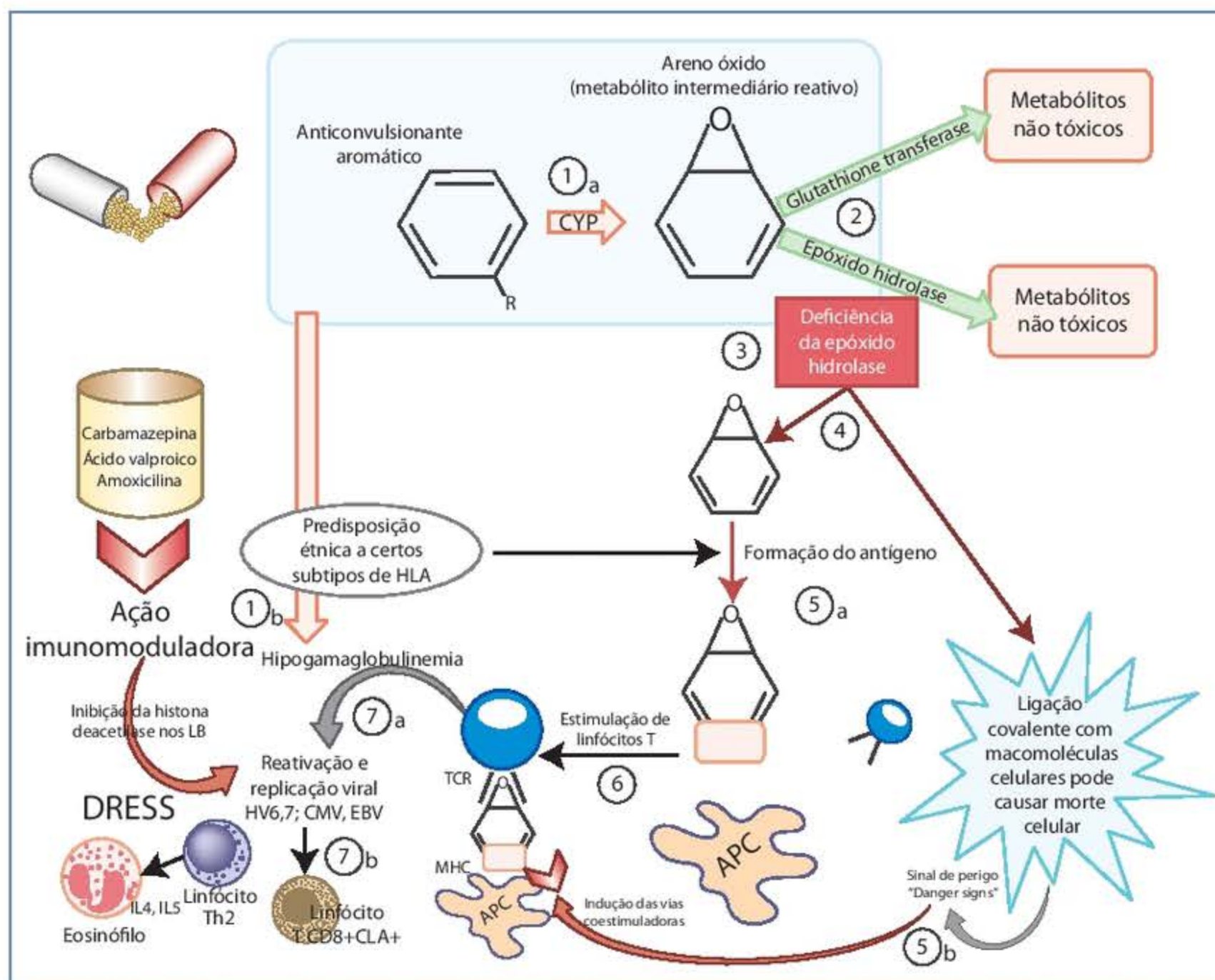


Figura 3 Sequência de eventos de interação vírus-sistema imune-droga em pacientes com síndrome DRESS desencadeada por anticonvulsivantes aromáticos. Anticonvulsivantes aromáticos são metabolizados pelo sistema de oxidação do citocromo P450 (CYP) em radicais areno óxido (metabólito intermediário reativo) (1a). Esses areno óxidos são desintoxicados pela glutathione transferase e epóxido hidrolase em metabólitos não tóxicos (2). Em indivíduos predispostos geneticamente, ou por fatores adicionais, ocorre uma diminuição de detoxicação e acúmulo desses metabólitos (3), que podem causar danos celulares gerando sinais de perigo, o que pode estimular as células T em repouso, induzindo as vias de coestimulação (4). Além disso, a predisposição para certos tipos étnicos ligados a alelos do HLA pode contribuir para a formação de neoantígenos a partir da combinação desses metabólitos intermediários reativos com macromoléculas do tecido e formação de haptenos (5a). Esses haptenos podem ser apresentados por meio do complexo de histocompatibilidade humano de classe I (HLA-DR) ou classe II (HLA A, B ou C), para linfócitos CD4 ou CD8 (6). Foi demonstrado que o ácido valproico e a amoxicilina são capazes de exercer ações

continua

genéticas na codificação do gene envolvendo a epóxido hidrolase resultam em acúmulo de metabólitos intermediários tóxicos ou reativos, os quais podem interferir com as funções imunes e desencadear respostas imunológicas^{1,4,6,7}. O fenótipo N-acetilador lento também está associado ao risco maior de síndrome DRESS^{1,4,6,7}. Essa condição pode servir para uma predisposição de síndrome DRESS causada por sulfonamida, uma vez que a via do CYP450 oxidativa é favorecida, levando a uma produção exagerada de metabólitos hidroxilamina tóxicos ou reativos^{1,4,6,7}.

Assim, a dose das drogas, as variações genéticas em relação ao seu metabolismo e a presença de fatores ambientais afetam a bioativação e o processo de detoxificação das mesmas e concorrem para a patogênese da síndrome DRESS¹.

Teoria genética

Doentes com haplótipos específicos do antígeno leucocitário humano (HLA) são predispostos ao desenvolvimento da síndrome DRESS, quando expostos a uma droga ofensora¹. Acredita-se que a droga interaja com um determinado HLA e forme um hapteno complexo, o qual é apresentado às células T nativas (*naïve*) via receptor de células T (TCR)¹. Em sequência, respostas imunes distintas são iniciadas dependendo do HLA expresso pelo hospedeiro na célula apresentadora de antígeno e do repertório de citocinas fabricadas em resposta¹. Os alelos HLA têm elevado valor preditivo negativo, porém baixo valor preditivo positivo em relação às reações medicamentosas, sugerindo que a presença de determinados alelos se faz necessária, porém não é suficiente para determinar uma resposta imune alérgica por si só¹.

(Continuação)

imunomoduladoras, inibindo histona decaboxilase em linfócitos B, o que produz uma hipogamaglobulinemia precedendo o aparecimento clínico da DRESS. A expansão clonal de células T requer a reativação da sequência de herpes-vírus latente I, e, ao mesmo tempo, as células T CLA⁺ CD8⁺ são produzidas, sendo dirigidas para a pele e as células T CD8⁺ CCR4⁺ dirigidas aos pulmões (7b). Linfócitos T CD4⁺ produtores de IL4, IL5 e linfócitos CD4 Th17⁺ produtores de IL17 causam eosinofilia periférica e tecidual.

O alelo HLA-B*5701 tem sido associado à síndrome DRESS pelo abacavir em pacientes de ascendência caucasiana¹. Alguns autores encontraram o alelo HLA-A*3101 associado a risco maior de síndrome DRESS e outras reações adversas medicamentosas, tais como eritema polimorfo, eritrodermia e síndrome de Stevens-Johnson em pacientes japoneses utilizando carbamazepina¹. Chineses de etnia Han com alelo HLA-B*5801 utilizando alopurinol têm maior risco de desenvolver síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e síndrome DRESS¹. Por outro lado, portadores de HLA-DR3 e HLA-DQ2 demonstram alta frequência de síndrome DRESS pela carbamazepina¹.

Teoria imunológica

Um mecanismo imunogênico é também amplamente entendido como um dos principais componentes da patogenia da síndrome DRESS¹. Há várias características nesta síndrome que suportam um modelo imunomediado, incluindo o fato de que ela ocorre somente com um número limitado de doentes e é acompanhada por eosinofilia e modificação do sistema linfocitário no doente¹. Além desses aspectos, a participação do sistema imune é reforçada em decorrência da reação precisar de sensibilização prévia (período de latência) e ser reprodutível com testes cutâneos de leitura tardia, o que sugere a participação de respostas imunes tardias mediadas por células¹. Há vários relatos demonstrando rápida recidiva da síndrome após reexposição ao medicamento¹.

Um estado de imunossupressão pode ser observado com frequência em pacientes com síndrome DRESS^{1,6,7}. Estudos demonstraram uma diminuição na contagem de linfócitos B e imunoglobulinas séricas, incluindo IgG, IgA e IgM logo no início da doença, mais especificamente no período de latência, em doentes que tiveram síndrome DRESS com o uso de anticonvulsivante aromático¹. Isso demonstra que a supressão imune pode ser fator contribuinte para a reativação de vários vírus da família herpes-vírus observada em doentes com síndrome DRESS^{1,6,7}.

Também ocorre expansão das células T de memória que reagem de forma cruzada tanto com a droga como com o vírus^{1,6,7}.

Várias citocinas são elevadas na síndrome DRESS, particularmente as citocinas pró-inflamatórias fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-6 (IL6)¹. Quando ocorre replicação viral, durante esse fenômeno são mais pre-

valentes as células T CD8⁺. Com o tempo e a evolução do quadro, as células T reguladoras (T reg) que eram mais elevadas em número no início do quadro passam a diminuir em paralelo à deterioração funcional de diferentes órgãos e sistemas¹. A inflamação cutânea na síndrome DRESS pode contribuir para a imunossupressão; observou-se redução no número de células dendríticas plasmocitoides (CDp) no sangue periférico desses doentes, e em contrapartida um aumento na expressão destas células na pele acometida pelo exantema¹. As células dendríticas plasmocitoides são as principais produtoras de interferon alfa, necessário ao combate viral, por maturar células B a fim de produzir IgG contra o vírus. Dessa forma, as CDp acumuladas na pele e depletadas no sangue permitem uma falha nas respostas virais¹.

Anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, lamotrigina e sulfametoxazol ativam células T específicas que secretam interferon gama, interleucina 5 (IL5) e outras citocinas. Os elevados níveis de IL5 recrutam eosinófilos para o sangue e os tecidos, que juntamente com a eotaxina causam dano tecidual em órgãos internos. A estes elementos se agregam macrófagos que liberam TNF que amplificam o dano tecidual¹.

Teoria viral

Uma ampla variedade de vírus tem sido implicada como possíveis agentes desencadeantes de DRESS devido às similaridades clínicas entre a DRESS e a mononucleose infecciosa. Relatos esporádicos têm demonstrado que não apenas o HHV-6, porém também outros herpes-vírus, tais como HHV-7, vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV) podem ser reativados durante o curso da DRESS^{9,10}.

Resultados com análise pela reação em cadeia da polimerase demonstraram que vários herpes-vírus sequencialmente reativam-se durante o curso da DRESS na maioria dos doentes: a cascata de reativação viral inicia-se pelo EBV ou HHV-6 e estende-se após um período para o HHV-7 e eventualmente ao CMV¹¹. Em alguns doentes, as manifestações clínicas dessa síndrome persistem apesar da descontinuação da droga implicada, de forma coincidente com as reativações dos herpes-vírus, conforme a Figura 4.

A reativação de vários herpes-vírus é um evento frequente na DRESS e pode contribuir para a perpetuação e mesmo o agravamento de sintomas

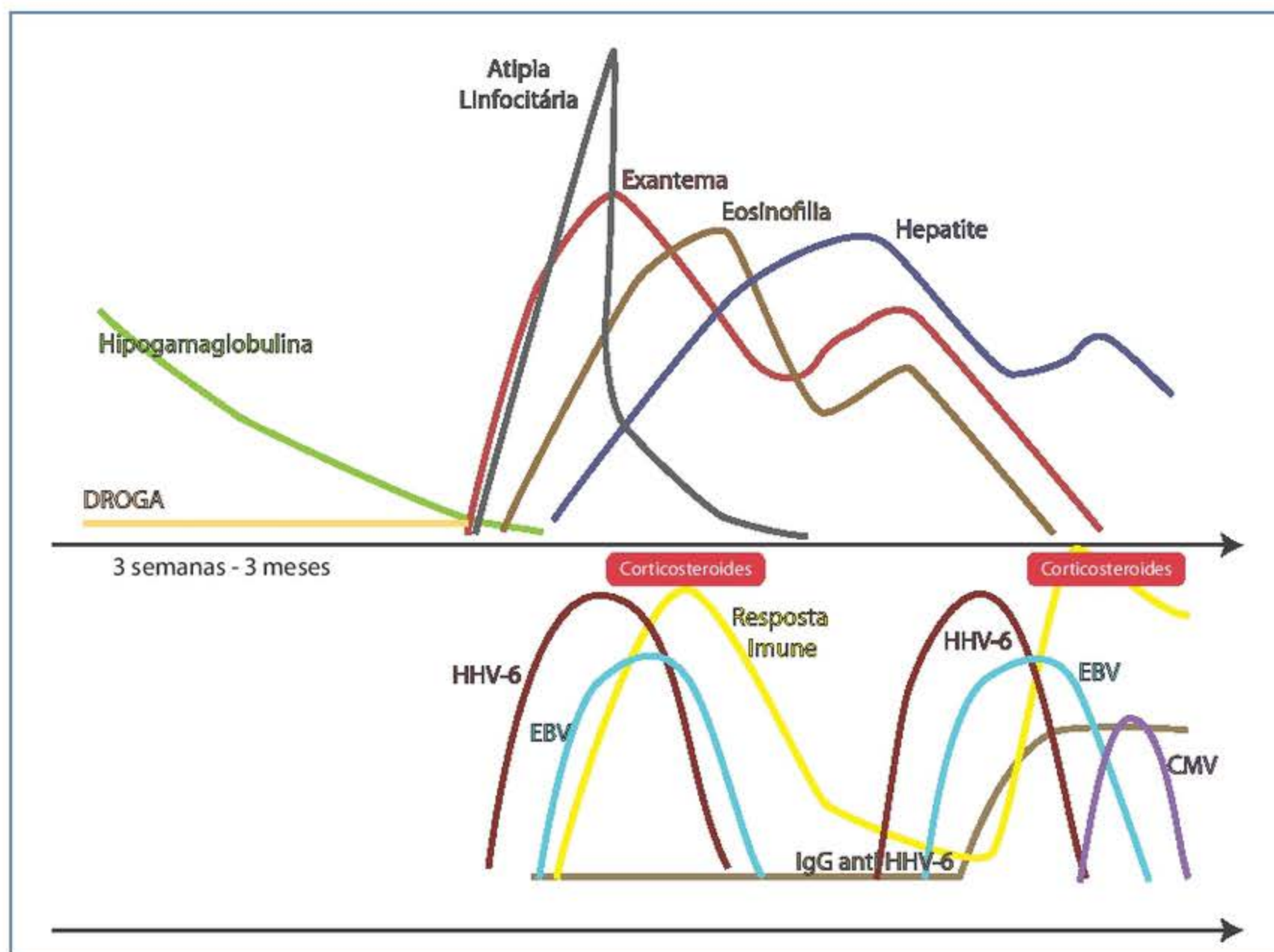


Figura 4 DRESS: eventos sucessivos desde a exposição à droga causal, início dos sintomas e replicação viral. Adaptada de: Hashimoto K, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:255-60 e Deschamps V, et al. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:703-8.

após a retirada da droga envolvida na gênese da reação. O que permanece ainda não esclarecido é o papel dos herpes-vírus no início da DRESS. Há duas possibilidades:

1. A DRESS se inicia como uma reação “alérgica” imune a uma determinada droga, a qual parece possuir uma habilidade inata em estimular as células T^{11,13}. No contexto da ativação das células T ocorre uma ativação maciça dos herpes-vírus albergados nessas células, uma vez que o estímulo das células T pela droga pode reativar o genoma viral dentro da célula. Dessa forma, ocorre por sua vez uma ativação da resposta imune humoral e celular específica aos herpes-vírus. Isso poderia explicar por que diferentes herpes-vírus são ativados e porque em outro processo imune

intenso, a denominada reação enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD), uma reativação similar pode ser observada.

2. Um ponto de vista alternativo à interpretação da interação droga-hospedeiro-herpes-vírus exposta anteriormente seria uma atribuição não secundária e mais causal à participação dos herpes-vírus. A reativação viral pode ocorrer, porém inicialmente é clinicamente inaparente. No entanto, os linfócitos T estimulados pelos vírus apresentam uma substancial reatividade cruzada com determinadas drogas, e a exposição a esses medicamentos leva a uma expansão dos linfócitos T específicos à droga (e ao vírus), a qual persiste mesmo após a retirada da droga, decorrente da persistência dos antígenos virais. O aparecimento simultâneo de múltiplas reativações virais concomitantes poderia ser explicado pela capacidade do HHV-6 e do HHV-7 em reativar vírus homólogos^{14,15}. Assim, se os sintomas da DRESS forem mediados tanto por produtos gênicos dos vários herpes-vírus ou por respostas imunes à replicação viral, então a frequente deterioração ou as várias exacerbações que ocorrem apesar da retirada da droga causal poderiam ser decorrentes, pelo menos em parte, da ativação sequencial desses herpes-vírus¹⁶⁻¹⁸.

Tem-se feito a hipótese de que a reativação da família herpes-vírus na síndrome DRESS pode se originar de uma resposta alérgica a uma droga em particular com uma habilidade inata de estimular as células T¹. Essas células T podem abrigar herpes-vírus latentes e, quando estimulado pela droga, o genoma viral se replica e se reativa na célula¹. A reativação viral pode também resultar da imunossupressão causada pela própria droga¹. Os herpes-vírus têm propriedades imunotrópicas e interações com outros vírus latentes, as quais podem modular as respostas imunes a uma determinada droga ou atacar diretamente o sistema imune¹. Anticorpos anti-CYP450 podem ser produzidos devido à reatividade cruzada entre vírus e componentes do CYP450¹.

Quadro clínico

A síndrome desenvolve-se dentro de dois meses do início do uso da droga, com maior frequência em 2 a 6 semanas do uso inicial, ou de forma

breve em caso de readministração. A febre e a erupção cutânea são os primeiros sinais, principalmente quando relacionada às drogas antiepilépticas (87% dos casos). A temperatura varia em geral entre 38 e 40°C e pode persistir por várias semanas¹. Embora as manifestações cutâneas possíveis sejam amplas, a forma mais comum é o exantema morbiliforme, o qual é indistinguível dos exantemas de outras reações menos graves (Figuras 5 a 9). A face, o tronco superior e as extremidades superiores são inicialmente acometidos, com posterior progressão para as extremidades inferiores. Pode instalar-se um quadro eritrodérmico (Figura 10). A erupção máculo-



Figura 5 Exantema morbiliforme na síndrome DRESS.



Figura 6 Exantema na síndrome DRESS.

-papulosa posteriormente torna-se infiltrada, violácea, com certa induração e acentuação folicular edematosa¹. O edema da face, com acentuação periorbitária e mediofacial constitui um alerta ao diagnóstico, e pode ser tão intenso que torna o paciente desfigurado, fazendo o clínico por vezes diagnosticá-lo como angioedema (Figura 11). Cerca de 25% dos doentes têm edema facial proeminente¹. Essas manifestações clínicas permanecem por semanas ou meses após a retirada da droga¹.



Figura 7 Exantema morbiliforme na síndrome DRESS com leve infiltração e tonalidade eritemato-acinzentada.



Figura 8 Exantema morbiliforme na síndrome DRESS com leve infiltração e lesões em alvos atípicos nos braços e abdome inferior.



Figura 9 Exantema morbiliforme na síndrome DRESS com leve infiltração e lesões em alvos atípicos nos braços.



Figura 10 Quadro de síndrome DRESS com evolução para eritrodermia.



Figura 11 Quadro de síndrome DRESS com edema facial durante a reação (esquerda) e regressão do edema facial após tratamento e retirada da droga (direita).

Em uma série de 27 doentes com síndrome DRESS, Ang et al.¹⁹ relataram que 81,5% se apresentaram com exantema morbiliforme, 7,4% com eritrodermia, 7,4% tinham pústulas, 29,6%, mucosite e 33,3%, edema facial.

Em levantamento dos casos documentados como síndrome DRESS a partir dos rígidos critérios propostos pelo grupo EUROSCAR na Clínica Dermatológica do HC-FMUSP no período compreendido entre julho de 2008 a abril de 2012, encontrou-se comportamento similar ao descrito na literatura nos 27 doentes estudados por Avancini J, Maragno L, Criado PR e Santi CG (Tabela 3).

Pode haver outras lesões associadas, como vesículas, bolhas, lesões em alvos atípicos ou eritema polimorfo-símile (Figura 12) e púrpura.

Podem surgir vesículas e finas bolhas pelo edema da derme, porém não há necrose da epiderme como na NET^{6,7}. Podem surgir pequenas pústulas perifoliculares estéreis, bem como pústulas não foliculares, as quais se diferenciam da pustulose exantemática aguda generalizada, por não predominarem sobre os principais sulcos da pele. Muitas vezes podem surgir alvos atípicos. Com o tempo a erupção torna-se purpúrica, acentuadamente nos membros inferiores e com a resolução ocorre descamação. Outra forma de apresentação é um quadro de dermatite esfoliativa (Figuras 10 e 14), o qual pode estar associado com acometimento mucoso, tal como queilite (Figura 15), erosões, faringe enantematosa e aumento das amígdalas.

Acometimento multivisceral na síndrome DRESS

O envolvimento sistêmico mais comum na síndrome DRESS ocorre nos sistemas linfático, hematológico e hepático, além dos rins, pulmões e do sistema cardiológico¹. Casos graves e atípicos de síndrome DRESS podem demonstrar disfunção neurológica, gastrointestinal e endócrina¹. Embora diversas drogas possam potencialmente acometer os sistemas supracitados,



Figura 12 Lesões eritema polimorfo-símiles em criança com síndrome DRESS. Observar o edema escrotal intenso secundário a hipoalbuminemia decorrente da insuficiência hepática ocasionada pela reação.

Tabela 3 Características dos 27 doentes com síndrome DRESS avaliados e internados na Clínica Dermatológica

Doente	Idade	Gênero	Droga	Indicação	Período de latência
1	16	M	Fenitoína	Epilepsia	25
2	14	M	Carbamazepina	Epilepsia	90
3	43	F	Carbamazepina	Profilaxia após trauma cranioencefálico	26
4	35	F	Fenitoína	Profilaxia após cirurgia neurológica	25
5	49	M	Carbamazepina	Dor crônica	42
6	12	F	Fenitoína	Profilaxia após cirurgia neurológica	24
7	22	F	Dapsona	Acne	21
8	74	M	Carbamazepina	Profilaxia após cirurgia neurológica	30
9	30	M	Fenitoína	Profilaxia após cirurgia neurológica	40
10	33	M	Alopurinol + nimesulide + clortalidona	Uso inadvertido	3
11	30	M	Carbamazepina	Tratamento de dependência	30
12	30	M	Fenitoína	Profilaxia após trauma cranioencefálico	30
13	55	M	Carbamazepina	Insônia	15
14	46	M	Alopurinol	Uso inadvertido	4
15	16	M	Fenitoína	Profilaxia após trauma cranioencefálico	30
16	22	M	Fenitoína	Profilaxia após cirurgia neurológica	180
17	63	M	Fenitoína	Profilaxia após trauma cranioencefálico	30
18	46	M	Carbamazepina	Dor crônica	30
19	27	M	Fenitoína	Profilaxia após trauma cranioencefálico	40
20	38	M	Fenitoína e fenobarbital	Epilepsia	30
21	34	F	Fenitoína	Profilaxia após cirurgia neurológica	45
22	31	M	Carbamazepina	Epilepsia	3
23	69	F	Fenitoína	Epilepsia	45
24	42	F	Fenitoína	Tumor encefálico	32
25	18	F	Antituberculose	Tuberculose	30
26	46	F	Dapsona	Aftas	120
27	29	F	Nevirapina	HIV/AIDS	24

ALT: alanina aminotransferase (TGP); AST: aspartato aminotransferase (TGO); FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamil transferase; EOS: eosinófilos periféricos; EMP, erupção (exantema) máculo-papulosa; indeterminado

do HC-FMUSP no período de julho de 2008 a abril de 2012

Quadro clínico cutâneo	Edema facial	Gânglios	ALT	AST	FA	GGT	EOS	Linfócitos atípicos	Curso (dias)
EMP	Indeterm	Sim	661	619	699	1.248	1.200	600	AB
Eritrodermia	Sim	Não	181	97	299	486	1.500	0	87
EMP e lesões purpúricas	Indeterm	Sim	401	224	240	334	3.100	0	118
EMP	Sim	Sim	2.187	2.662	486	1.123	2.900	1.500	148
EMP e lesões purpúricas	Sim	Sim	4.347	2.441	230	1.305	4.200	4.500	184
EMP	Sim	Sim	49	48	162	163	5.600	1.100	185
EMP e lesões purpúricas	Indeterm	Sim	476	891	974	877	300	1.800	74
EMP e lesões purpúricas	Sim	Não	120	67	175	165	2.940 0	0	Indeterm
EMP	Sim	Sim	57	45	181	200	3.800	0	Indeterm
EMP	Sim	Não	397	159	320	378	4.400	2.200	AB
EMP	Sim	Sim	147	71	124	147	2.800	1.300	117
Eritrodermia	Indeterm	Sim	259	230	323	572	3.700	0	64
EMP	Sim	Sim	82	50	188	300	300	0	Indeterm
EMP e pústulas	Indeterm	Indeterm	794	854	208	549	7.300	3.400	84
Eritrodermia	Sim	Sim	307	364	503	741	8.200	1.400	70
Eritrodermia	Sim	Indeterm	400	152	415	1.565	5.400	1.200	111
EMP	Indeterm	Não	171	105	157	74	3.200	900	Indeterm
EMP	Sim	Não	160	38	131	313	1.900	900	131
EMP	Indeterm	Sim	158	191	212	548	3.900	0	345
EMP	Sim	Não	227	116	330	1.157	3.400	0	137
EMP	Sim	Sim	396	240	874	1.490	3.200	1.600	101
EMP	Indeterm	Sim	176	57	81	128	2.000	1.100	113
EMP	Sim	Não	46	39	170	311	6.700	0	69
EMP	Indeterm	Sim	800	658	239	657	1.000	6.100	Indeterm
EMP	Sim	Sim	1.887	2.140	193	186	8.100	4.700	OBIT
EMP	Indeterm	Não	308	143	121	214	700	1.800	Indetem
EMP	Sim	Sim	167	107	90	141	1.400	0	50

indeterminado; período de latência (entre introdução da droga e início da DRESS) em dias e curso da doença (DRESS) em dias.



Figura 13 Síndrome DRESS com exantema escarlatiniforme.



Figura 14 Síndrome DRESS com evolução para eritrodermia esfoliativa.



Figura 15 Paciente com síndrome DRESS e queilite.

determinadas medicações têm predileção por acometer órgãos específicos (Tabela 4).

Sistema linfático

A linfadenopatia é comum (75% dos casos), geralmente generalizada e dolorosa, acometendo as cadeias ganglionares cervicais, axilares e inguinais, as quais vão diminuindo de tamanho gradualmente com a retirada da droga.

Tabela 4 Drogas associadas com maior risco de acometimento de órgãos internos específicos em doentes com síndrome DRESS

Medicação	Anormalidade clínica
Alopurinol	Renal
Ampicilina	Cardíaca
Carbamazepina	Renal
Dapsona	Renal e hepática
Minociclina	Hepática, pulmonar e cardíaca
Fenitoína	Hepática

Os linfonodos podem revelar dois tipos de acometimento distintos: um padrão de hiperplasia linfoide benigna com manutenção da arquitetura normal do linfonodo, e outro padrão de aspecto pseudolinfomatoso, com obliteração da arquitetura normal por um infiltrado polimorfo, constituído por células atípicas, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos, com áreas de necrose, edema e figuras de mitose, porém sem células de Reed-Sternberg ou invasão capsular. Esse padrão histopatológico pode simular um linfoma maligno.

Sistema hematológico

São observadas várias anormalidades hematológicas, as quais são constituídas por leucocitose acentuada, eosinofilia (30% dos casos, acima de 2.000 eosinófilos/dL) e linfócitos atípicos similares a mononucleose. A eosinofilia costuma ser tardia, com um período de ocorrência em torno de 1 a 2 semanas após a instalação do quadro clínico¹. A leucocitose pode ser elevada, acima até de 50.000 leucócitos/dL, porém antes da apresentação inicial pode ocorrer com frequência leucopenia com linfopenia, a qual precede a leucocitose¹. Também pode ser observada plaquetopenia e queda no níveis de hemoglobina¹. A eosinofilia pode alcançar valores superiores a 20.000/mm³. A eosinofilia acentuada pode determinar envolvimento de órgãos internos com infiltrados pulmonares, miocardite, pericardite, nefrite intersticial (11% dos casos) ou acometimento cerebral e da tireoide. Este acometimento visceral é potencialmente fatal. Observamos uma paciente que desenvolveu pancreatite aguda e evoluiu para êxito letal. Em contrapartida, a atipia linfocitária é bem precoce e pode preceder o quadro clínico, de forma que não seja observada à época da diagnose.

Esses achados guiam o diagnóstico em direção à DRESS, contudo, às vezes pode ser difícil de distinguir de infecções virais, como a infecção pelo vírus Epstein-Barr ou doenças hematológicas.

Raramente nos casos de síndrome DRESS pode haver desenvolvimento de síndrome hemofagocítica, com febre, icterícia, hepatoesplenomegalia e hemofagocitose, cerca de 2 semanas após o início da erupção a droga¹.

Outra característica da DRESS inclui uma queda dramática nos níveis séricos de IgG, IgA e IgM: o decréscimo dessas imunoglobulinas é observado no início e os níveis mais baixos são geralmente detectados vários dias ou uma semana após a retirada da droga causal^{17,18}. Após o nadir de queda dos níveis das imunoglobulinas, uma elevação dos seus níveis pode ser observada dentro de 1 a 2 semanas do início da reação e seus níveis retornam ao normal quando da recuperação da reação a droga.

Sistema hepático

O acometimento hepático constitui a manifestação visceral mais comum. A hepatomegalia pode constituir um achado do exame físico. A hepatite com elevação isolada das transaminases hepáticas é comum (51% dos casos), com hepatite anictérica e sem colangite, porém insuficiência hepática concorre para a principal causa de mortalidade. A biópsia hepática demonstra granulomas ou infiltrado de eosinófilos. A reação pode ser acompanhada por colestase, com icterícia (Figura 16) e necrose de hepatócitos. Em casos mais graves pode haver necrose maciça ou focal disseminada explicando a insuficiência hepática.



Figura 16 Síndrome DRESS com hepatite e icterícia em criança.

Anormalidades hepáticas com elevação da ALT (TGP) no soro são observadas em cerca de 70% ou mais dos doentes com síndrome DRESS¹. A elevação das enzimas hepáticas pode persistir por vários dias após retirada da droga ofensora, até mesmo por meses¹. Em geral, exames para hepatites infecciosas são negativos, no entanto no caso de positividade e concomitância ao quadro da síndrome de DRESS, a doença passa a ser mais complicada e grave¹. A hepatite aguda grave (ALT > 10 vezes o limite superior da normalidade e/ou insuficiência hepática aguda com coagulopatia e encefalopatia) geralmente é mais observada em mulheres entre a segunda e a quarta décadas de vida, especialmente em uso de sulfassalazina¹.

O reconhecimento rápido da síndrome e a pronta retirada da droga podem limitar o dano hepático, contudo ele pode eventualmente ainda piorar por várias semanas, mesmo com a retirada da droga, e demorar meses para se resolver¹. A falência hepática é a causa mais comum de óbito na síndrome DRESS, e o transplante hepático pode ser a única medida efetiva nos casos em que ocorre¹ (Figura 17).

Sistema renal

Cerca de 11% dos doentes com síndrome DRESS apresentam acometimento renal^{1,6,20}. O alopurinol é a droga mais frequentemente relacionada a esse tipo de lesão visceral, seguido por carbamazepina e dapsona²¹. Pacientes com doença renal prévia e idosos são mais vulneráveis às complicações renais¹. Sintomas geralmente são ausentes, porém os doentes podem apresentar sinais como leve hematúria e proteinúria. As anormalidades laboratoriais refletem a disfunção renal e incluem elevação da ureia e da creatinina e redução do *clearance* de creatinina¹. Pode haver eosinofilúria, não sendo habitual encontrar-se anormalidades no estudo ultrassonográfico dos rins e das vias urinárias. Em geral, o acometimento renal é leve e transitório, regredindo com a retirada da droga, porém há casos de nefrite intersticial e insuficiência renal²¹.

Sistema pulmonar

A minociclina é a droga mais incriminada no acometimento pulmonar na síndrome DRESS¹. Há relatos de redução na função pulmonar, pneu-

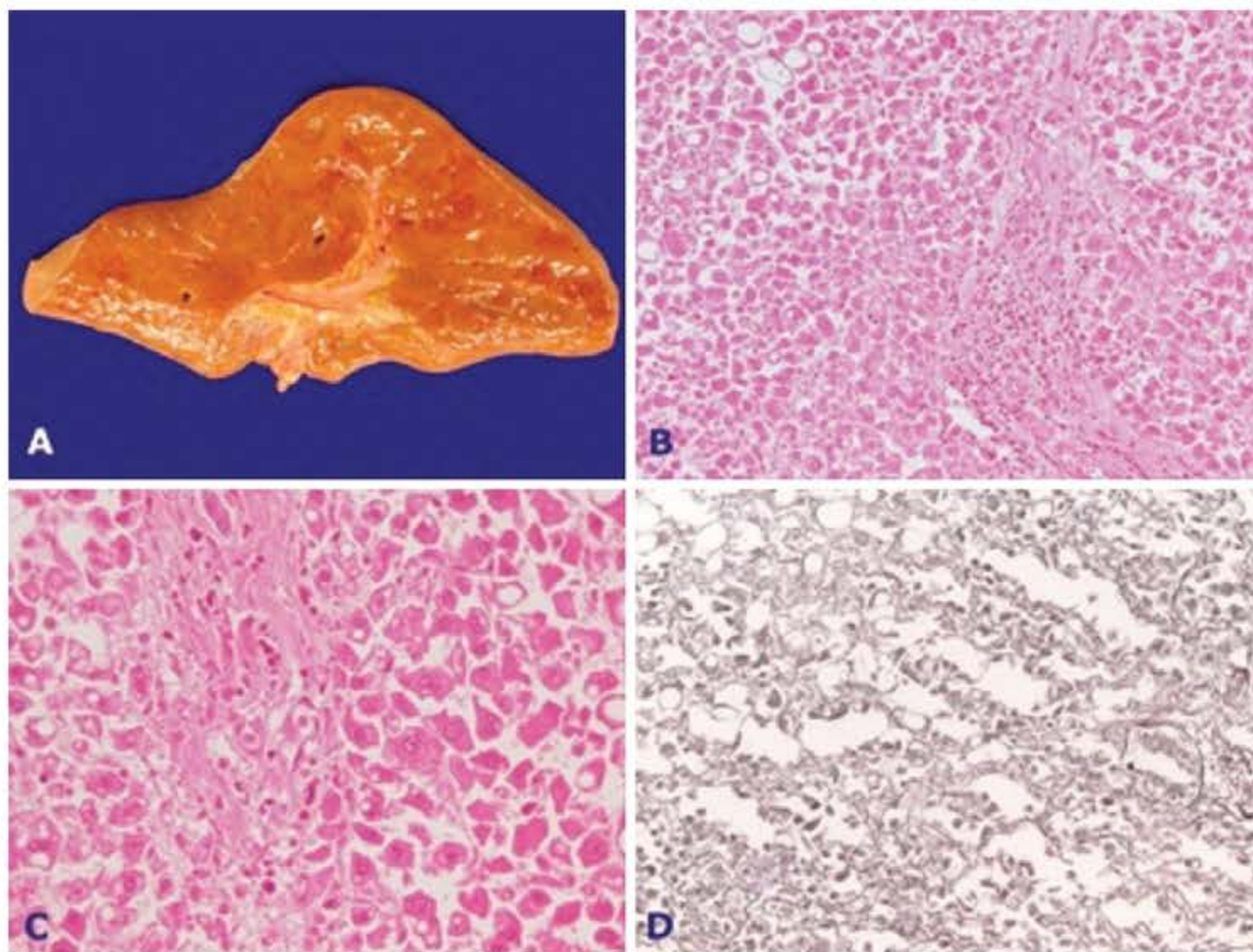


Figura 17 Caso fatal de síndrome DRESS com achados de necropsia. A) Exame macroscópico de corte do fígado demonstrando focos hemorrágicos e áreas amareladas. B e C) Histopatologia do fígado (H&E) demonstrando áreas de necrose tecidual. D) Histopatologia do fígado (histoquímica para reticulina) demonstrando perda da trabeculação normal do parênquima hepático. Imagens gentilmente cedidas pelo autor (Dr. Fernando Campos) do artigo: Campos FPF, Lima PP, Maragno L, Watanabe FT. Hepatic necrosis associated with drug-induced hypersensitivity syndrome. Autopsy Case Rep [Internet]. 2012;2(4):5-14. <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2012.029>.

monite intersticial aguda, pneumonite intersticial linfocitária, pleurite e síndrome da angústia respiratória aguda¹. O quadro clínico pode ser de dispneia a tosse não produtiva, porém geralmente sem dano pulmonar¹. Há casos graves com síndrome da angústia respiratória aguda que necessitam de entubação e ventilação mecânica¹.

Sistema nervoso

Manifestações neurológicas na síndrome DRESS são incomuns, no entanto pode haver meningite e encefalite que ocorrem cerca de 2 a 4 semanas após o início da reação adversa¹. O quadro sintomático pode incluir

cefaleia, anormalidades da fala, convulsões, coma, paralisia de nervos cranianos e fraqueza muscular¹. O eletroencefalograma pode evidenciar ondas lentas difusas com picos solitários ocasionais nos lobos frontal e temporal¹. A ressonância nuclear magnética demonstra lesões cerebrais bilaterais nas amígdalas, lobos temporais mediais, ínsula e giro cingulado¹. Há descrição de síndrome DRESS com desenvolvimento de síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético¹.

Sistema endócrino

As manifestações agudas endócrinas são raras e as mais frequentemente observadas são de aparecimento tardio¹. A glândula mais acometida é a tireoide, causando tireoidite, de forma que se faz importante a monitorização de testes laboratoriais da tireoide, como o TSH e o T₄L durante a reação e até 3 meses a 2 anos após a resolução, período no qual as alterações da tireoide são mais observadas¹. Podem ocorrer hipo ou hipertireoidismo, com tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves, respectivamente¹.

Diabete melito do tipo I fulminante pode ocorrer em um período que se segue de 3 semanas a 10 meses após o início da síndrome DRESS, sendo caracterizado pela instalação abrupta e ausência de autoanticorpos relacionados contra células das ilhotas pancreáticas e descarboxilase do ácido glutâmico¹. A reativação da família herpes-vírus é relacionada ao surgimento do diabete, o qual geralmente ocorre na vigência da corticoterapia sistêmica¹.

Sistema cardíaco

O coração pode ser acometido na síndrome DRESS geralmente sob a forma de miocardite, sendo que as drogas mais implicadas são a amoxicilina e a minociclina¹. A miocardite é uma condição relativamente rara na síndrome DRESS, porém potencialmente fatal e pode se instalar meses após a retirada da droga ofensora e da resolução da constelação de anormalidades clínicas e laboratoriais da DRESS²². Os doentes com miocardite podem apresentar quadro de dor torácica, taquicardia, dispneia e hipotensão arterial²². A avaliação inicial demonstra por vezes cardiomegalia e derrame pleural no

raio X do tórax, além de alterações eletrocardiográficas do segmento ST e da onda T, taquicardia sinusal e arritmias¹. As enzimas cardíacas, incluindo creatinoquinase e troponina-I, podem estar elevadas¹.

Há duas formas de miocardite reconhecidas na síndrome DRESS: (i) miocardite por hipersensibilidade e (ii) miocardite aguda necrotizante eosinofílica (MANE)²². A *miocardite por hipersensibilidade* geralmente é autolimitada e responde ao tratamento, com alterações eletrocardiográficas variadas (anormalidades da onda T, retardo na condução e taquicardia sinusal), além de elevação das enzimas cardíacas²². A *miocardite aguda necrotizante eosinofílica* (MANE) demonstra muitos desses achados, no entanto eles são mais acentuados e associam-se a taxa de mortalidade acima de 50%, com uma média de sobrevida de 3 a 4 dias²². O estudo ecocardiográfico na MANE demonstra descompensação da função sistólica, aumento de espessura da parede, insuficiência biventricular e derrame pericárdico²² (Figura 18).

Sistema digestório

O acometimento pancreático pode ocorrer na síndrome DRESS, com o surgimento de pancreatite aguda ou diabetes melito do tipo 1²². Também pode haver edema bilateral das glândulas salivares com xerostomia¹. No en-

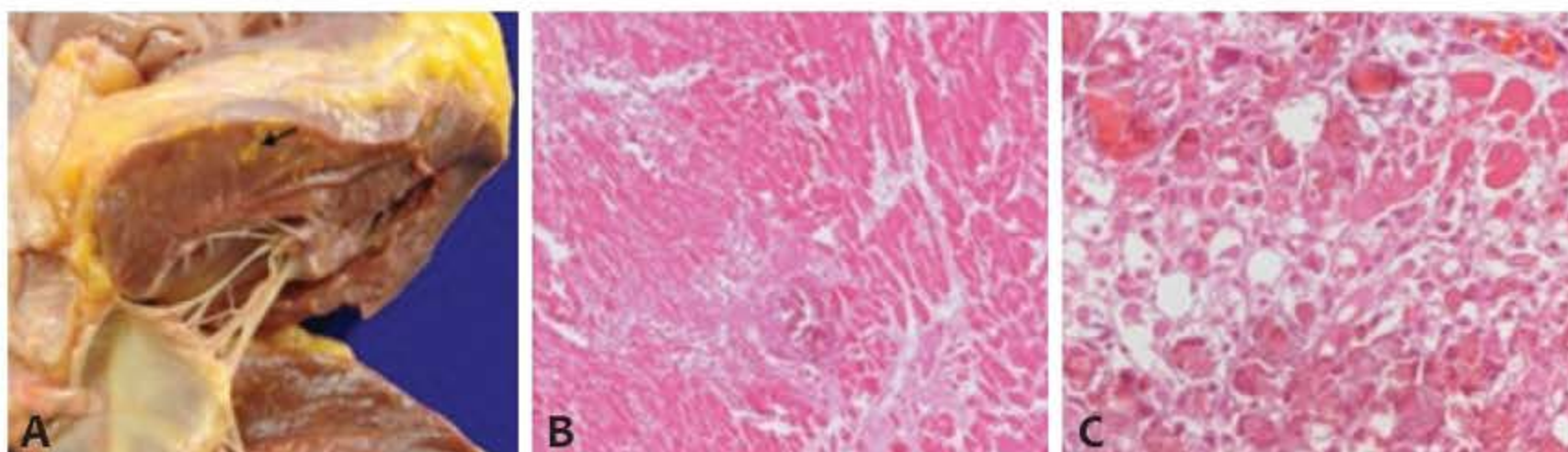


Figura 18 Caso fatal de síndrome DRESS com achados da necropsia, exame do coração. A) Exame macroscópico de corte do coração demonstrando a presença de nódulos amarelados. B) Histopatologia do coração (H&E) demonstrando múltiplas áreas de calcificação distrófica no miocárdio. C) Histopatologia do fígado (H&E) demonstrando áreas em organização de injúria celular do miocárdio. Imagens gentilmente cedidas pelo autor (Dr. Fernando Campos) do artigo: Campos FPF, Lima PP, Maragno L, Watanabe FT. Hepatic necrosis associated with drug-induced hypersensitivity syndrome. Autopsy Case Rep [Internet]. 2012;2(4):5-14. <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2012.029>.

tanto, as manifestações gastrointestinais mais comuns são a gastroenterite e a desidratação, além de colite¹. Ulcerações decorrentes de infecção ativa pelo citomegalovírus (CMV) podem originar sangramentos digestivos, e nesse cenário pode-se observar concomitantemente ulcerações cutâneas pelo CMV nos ombros e no tronco, além de outros sinais de infecção disseminada²³.

Achados histopatológicos

Os achados não são patognomônicos, porém podem auxiliar a diagnose. As alterações mais observadas e comuns relatam um infiltrado inflamatório linfocitário perivascular denso, com presença de extravasamento de hemácias, eosinófilos e edema da derme¹. Linfócitos atípicos podem estar presentes e formar um infiltrado liquenoide com epidermotropismo, que lembra o da micose fungoide^{1,5,24}. Ocasionalmente, granulomas podem ser encontrados na derme²⁵ (Figura 19).

Os achados histopatológicos do acometimento visceral podem não ser específicos, embora o tecido danificado frequentemente contenha um acúmulo de eosinófilos, elementos aos quais se imputa um efeito tóxico direto nos tecidos, causando as alterações patológicas principais²⁶.

Os linfonodos acometidos muito frequentemente na síndrome DRESS podem apresentar dois padrões de acometimento distinto: (i) a hiperplasia linfóide benigna, onde o padrão arquitetural do linfonodo é preservado, e (ii) pa-

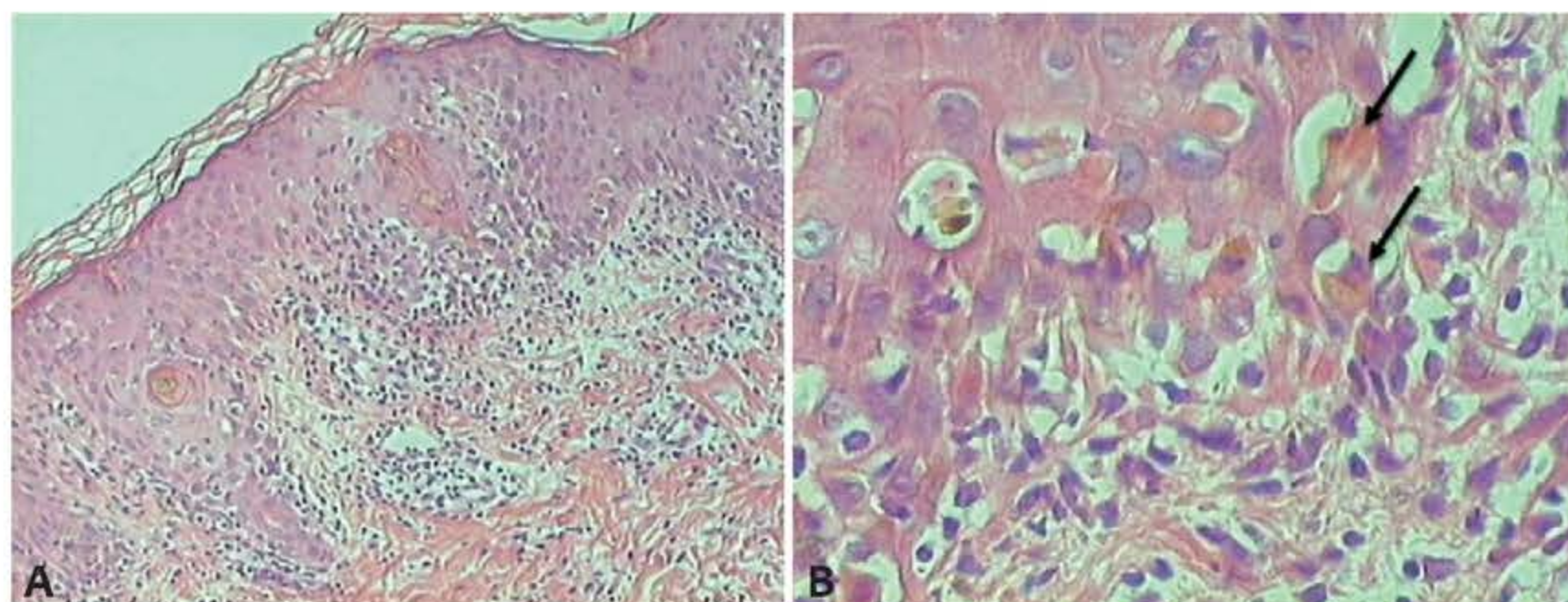


Figura 19 Achados histopatológicos cutâneos na síndrome DRESS. A) Pele com infiltrado inflamatório linfomononuclear denso em faixa na junção dermoepidérmica (hematoxilina-eosina, 200 x). B) Detalhe com setas indicando a apoptose de queratinócitos.

drão de pseudolinfoma, onde o infiltrado consiste de células atípicas, com figuras de mitose, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos nas áreas de necrose e edema, porém sem a presença de células de Reed-Sternberg ou invasão capsular¹.

No fígado, as biópsias podem demonstrar infiltrado eosinofílico com granulomas associados com necrose de hepatócitos e colestase⁵.

Nos rins, as biópsias podem demonstrar infiltração intersticial de linfócitos, histiócitos e eosinófilos¹, bem como os pulmões podem também ter infiltração alveolar por linfócitos e eosinófilos¹.

Critérios diagnósticos da síndrome DRESS

O diagnóstico torna-se difícil, uma vez que há quadros clínicos incompletos ou menos característicos, por exemplo, hepatite sem erupção cutânea, ou apenas infiltrado pulmonar com eosinofilia. Complica ainda mais o diagnóstico por vezes o fato de não haver critérios padronizados universalmente aceitos, sendo que vários grupos que se dedicam ao estudo da doença propuseram critérios mais ou menos rígidos à sua diagnose.

De qualquer forma, a síndrome DRESS é um diagnóstico de exclusão de outras entidades infecciosas e inflamatórias sistêmicas, como doenças do tecido conectivo, autoimunes e neoplásicas, uma vez que o quadro dominante é o da síndrome da mononucleose-símile, que pode ser observada em inúmeras condições distintas na medicina. Os exames laboratoriais não são específicos da síndrome DRESS. Assim, há vários critérios distintos na literatura, especialmente os originalmente descritos por Bocquet et al.⁵, os critérios do grupo japonês⁹, critérios propostos pelo grupo de estudo europeu de Registro de Reações Adversas Cutâneas Graves²⁷, entre outros, os quais podem ser visualizados na Tabela 5.

Bocquet, Bagot e Roujeau⁵ propuseram critérios para o diagnóstico da DRESS, sendo o diagnóstico estabelecido se houver pelo menos 3 critérios presentes:

1. Erupção cutânea a droga
2. Anormalidades hematológicas:
 - a. Eosinofilia $> 1.500/\text{mm}^3$
 - b. Presença de linfócitos atípicos

Tabela 5 Diferentes critérios propostos para a diagnose da síndrome DRESS

Critérios do Grupo RegiSCAR “DRESS”	Grupo de Consenso Japonês “DIHS”	Bocquet et al. “DRESS”	Sontheimer e Houtp “DIDMOHS”
1. Hospitalização	1. Reativação do HHV-6	1. Erupção cutânea medicamentosa	1. Início dentro de 3 a 6 semanas após introdução de uma droga
2. Reação suspeita a uma droga relacionada à DRESS*	2. Sintomas clínicos prolongados 2 semanas após retirada da droga	2. Adenopatia ≥ 2 cm em diâmetro ou hepatite (transaminases ≥ 2 x o limite superior normal), ou nefrite intersticial, ou pneumonite, ou cardite	2. Erupção cutânea – exantema ou erupção generalizada pápulo-pustulosa
3. Erupção aguda*	3. Erupção máculo-papulosa se desenvolvendo após mais de 3 semanas do início do uso de um grupo limitado de drogas	3. Anormalidades hematológicas: – Eosinofilia $> 1.500/\text{mm}^3$ – Linfócitos atípicos	3. Edema facial
4. Febre $> 38^\circ\text{C}$ *	4. Febre $> 38^\circ\text{C}$		4. Febre
5. Aumento de linfonodos em pelo menos duas áreas distintas*	5. Linfadenopatia		5. Linfadenopatia
6. Envolvimento de pelo menos um órgão interno*	6. Anormalidades hepáticas: TGP > 100 U/L ou outro acometimento visceral, p. ex. renal		6. Envolvimento de órgão interno – geralmente fígado ou rins, pulmões ou tireoide
7. Anormalidades hematológicas: – Linfócitos acima ou abaixo dos limites normais* – Eosinófilos acima dos valores normais (absoluto ou relativo)* – Plaquetas abaixo do normal*	7. Anormalidades leucocitárias (pelo menos 1 delas): – Leucocitose $> 11.000/\text{mm}^3$ – Leucócitos atípicos ($> 5\%$) – Eosinofilia $> 1.500/\text{mm}^3$		7. Eosinofilia
Diagnóstico: ≥ 3 dos critérios*	– DIHS típica: todos os 7 critérios – DIHS atípica: todos, exceto linfadenopatia e reativação de HHV-6	DRESS: presença de 1, 2 e 3	
Br J Dermatol. 2007;159:609-11.	Br J Dermatol. 2007;156:1083-4.	Semin Cutan Med Surg. 1996;15:250-7.	Arch Dermatol. 1998;134:874-6.

3. Envolvimento sistêmico:
 - a. Adenopatias (> 2 cm de diâmetro)
 - b. ou hepatite (elevação das transaminases em pelo menos duas vezes os valores normais)
 - c. ou nefrite intersticial
 - d. ou pneumonite intersticial
 - e. ou cardite

Recentemente, o grupo japonês que estuda o envolvimento da família herpes-vírus na DRESS propôs novos critérios diagnósticos (Tabela 6)⁹. No entanto, a adoção universal desses critérios pode ser prejudicada, pois para o diagnóstico de certeza dessa reação adversa deve-se comprovar a replicação viral durante o curso da infecção. Os exames subsidiários, aferição dos títulos de IgG anti-HHV-6 (herpes vírus humano tipo 6), para tanto, não se encontram ainda amplamente disponíveis em todos os centros hospitalares ou laboratórios de rotina.

Diagnóstico diferencial

O principal desafio dermatológico no diagnóstico da síndrome DRESS reside no reconhecimento de que o quadro exantemático representa em seu início uma reação medicamentosa e especialmente que esta pode ser uma reação potencialmente grave. Os exantemas podem ter origem infecciosa, especialmente em crianças, e também em adultos. Além dos exantemas de etiologia infecciosa, outro desafio é identificar se o quadro exantemático não significa a abertura de outra reação adversa grave a droga como a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica em cujo início também podem se apresentar com quadro exantemático, porém exigem abordagem clínica e terapêutica distinta.

Além dos exantemas infecciosos e medicamentosos não relacionados à síndrome DRESS, a diagnose diferencial dermatológica pode, em algumas circunstâncias, devido ao aparecimento de bolhas, ser realizada com a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica, ou no caso de pústulas com a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e estados eritodérmicos, ou ainda com o eritema polimorfo extenso²⁸.

Tabela 6 Critérios diagnósticos para a DRESS estabelecidos pelo grupo de consenso japonês⁹

1. Erupção máculo-papulosa que se inicia após três semanas do início do uso de um grupo conhecido de drogas
2. Sintomas clínicos prolongados após a retirada da droga causal
3. Febre > 38°C
4. Anormalidades hepáticas (TGP > 100 U/L) [§]
5. Anormalidades leucocitárias (pelo menos uma presente): a. Leucocitose (>11.000/mm ³) e/ou b. Linfocitose atípica (> 5%) c. Eosinofilia (> 1.500/mm ³)
6. Linfadenopatia
7. Reativação do herpes-vírus 6 (HHV-6)*

O diagnóstico é confirmado pela presença dos sete critérios explicitados acima (DRESS ou DIHS típica) ou de cinco (de 1 a 5) dos sete critérios (DRESS ou DIHS atípica).

[§]Esta alteração pode ser substituída por outro envolvimento orgânico, como o renal.

*A reativação é detectada da segunda à terceira semana após o início dos sintomas, por meio da elevação dos títulos da IgG anti-HHV-6.

Adaptada de: Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006;55:1-8.

A eritrodermia, também denominada dermatite esfoliativa generalizada, pode ser decorrente de quatro grandes grupos etiológicos: exacerbação de dermatose preexistente, erupção medicamentosa, linfoma ou leucemia e causa idiopática. O alopurinol é uma das principais causas de eritrodermia induzida por droga, a qual pode ser parte do contexto da síndrome DRESS²⁸.

Embora incomum, o eritema polimorfo pode ser lembrado no caso de síndrome DRESS que se apresenta com lesões similares a alvo²⁸.

Ainda do ponto de vista dermatológico, várias entidades que produzem manifestações cutâneas e acometimento multiorgânico com eosinofilia devem ser lembradas, como a síndrome de Churg-Strauss, a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener, o lúpus eritematoso sistêmico, a doença de Still do adulto, a doença de Kawasaki e a síndrome da pele escaldada estafilocócica²⁸.

Afora as condições dermatológicas que fazem diagnóstico diferencial com síndrome DRESS, certas infecções podem mimetizá-la, como soroconversão do HIV, infecção pelo herpes-vírus humano 6 (HHV-6), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovirose (CMV), hepatite A, hepatite B e Influenza²⁸.

Certas condições hematológicas devem ser consideradas na diagnose diferencial da síndrome DRESS, como a linfadenopatia angioimunoblástica, a qual é considerada um linfoma de células T periférico com hipergamaglobulinemia e anemia hemolítica com teste de Coombs positivo²⁸. No entanto, essa condição difere da síndrome DRESS pelos achados histopatológicos ganglionares e ausência de eosinofilia²⁸. Outras doenças a serem consideradas são os linfomas, o pseudolinfoma e a síndrome hipereosinofílica idiopática²⁸.

Provas diagnósticas quanto à droga envolvida na síndrome DRESS

O teste de contato de leitura tardia (*patch test*) (*in vivo*) e o teste de transformação linfocitária (*in vitro*) constituem dois métodos possíveis para se estabelecer a droga causadora da síndrome DRESS²⁸.

No teste de contato de leitura tardia a droga suspeita é diluída em um veículo apropriado e aplicada na pele, sendo o local de aplicação observado quanto ao surgimento de reação eczematosa após um período de tempo específico²⁹. A resposta local ao teste decorre de ativação de células T específicas à droga com fenótipo efector citotóxico e recrutamento de células inflamatórias³⁰. Os valores preditivos positivos e negativos para a sensibilidade e especificidade desse tipo de teste são ainda desconhecidos, podendo alcançar valor preditivo positivo tão alto como 80-90% para algumas drogas, em oposição a valores baixos como 10-20% para outras medicações³⁰. Para uma boa técnica de execução e resultados mais confiáveis, o teste de contato deverá ser realizado após 2 a 6 meses da resolução completa da síndrome DRESS³⁰. Os resultados também parecem variar em sensibilidade de acordo com as drogas testadas, sendo mais precisos para as medicações anticonvulsivantes, como carbamazepina e fenitoína, sendo quase sempre negativos com o allopurinol²⁹. Dessa forma, um teste de contato positivo é altamente indicativo de uma reação cutânea de hipersensibilidade, enquanto que um teste negativo não exclui essa associação²⁸.

O teste de proliferação linfocitária (TPL) pode auxiliar a determinar o agente causal na síndrome DRESS²⁸. Esse procedimento *in vitro* avalia a ativação de células T específicas a droga em resposta à provocação com o fármaco em uma solução na qual estas células são incubadas. Ela mensura especifi-

camente a captação de timidina tritiada (^3H -timidina) pela divisão celular de células T, as quais se proliferam após serem expostas ao antígeno³¹. O TPL apresenta várias vantagens, como segurança absoluta ao doente, avaliação simultânea da resposta das células T a várias drogas e detecção de reações a droga com diferentes mecanismos imunopatológicos³¹. Essa técnica tem uma sensibilidade geral de 60-70% e especificidade geral de pelo menos 85%³². Kano et al.³¹ observaram que muitas das reações falso-negativas no TPL ocorriam quando executadas dentro de 2 a 3 semanas depois do início da síndrome DRESS. No entanto, quando era executada após a resolução dos sintomas, observou-se um aumento significativo no número de reações positivas no TPL³¹. Devido a essa baixa sensibilidade do teste na fase aguda da reação, recomenda-se executá-lo entre a 5ª e 8ª semanas após o início da síndrome DRESS. Deve-se lembrar que um TPL negativo não exclui hipersensibilidade a droga²⁸.

Tratamento

A medida mais importante é o reconhecimento precoce desta reação adversa e a imediata retirada da droga suspeita²⁸. A demora na suspensão pode ser associada com um prognóstico reservado²⁸. O tratamento de suporte deve ser instituído para estabilizar o doente, incluindo antipiréticos para reduzir a febre e esteroides tópicos para aliviar os sintomas cutâneos²⁸. Não se deve instituir antibioticoterapia empírica ou usar anti-inflamatórios durante o estágio agudo da doença, uma vez que isso pode confundir o diagnóstico ou exacerbar a condição clínica do doente, como resultado de uma reatividade cruzada não bem definida entre drogas²⁸.

Há muitos anos o tratamento da DRESS é fundamentado na instituição precoce do uso de corticosteroides sistêmicos (doses iniciais de 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente), com melhora acentuada dos sintomas e dos parâmetros laboratoriais, porém vários dias após o início do tratamento. Após controle do quadro clínico e laboratorial, a redução do corticosteroide é feita em um período de 3 a 6 meses, a fim de se evitar a recrudescência do quadro²⁸.

Nos casos em que não há melhora ou ocorre exacerbação dos sintomas com o uso do corticosteroide oral, ou envolvimento visceral significativo, o paciente pode ser tratado com metilprednisolona intravenosa²⁸, na dose de

30 mg/kg por 3 dias⁹. Embora a corticoterapia seja geralmente efetiva na fase aguda, seu efeito no curso a longo prazo da doença é desconhecido. A imunossupressão a longo prazo pela corticoterapia pode promover a reativação de vários vírus, como HHV-6 ou CMV, e pode estar relacionada com uma variante de curso prolongado de síndrome DRESS esteroide-dependente³³.

Nos casos de necessidade de se poupar esteroides ou nos casos que não respondem aos corticosteroides, alguns doentes podem se beneficiar do uso adjuvante de imunoglobulina endovenosa (IgEV) na dose de 1 g/dia por 2 dias²⁸. Há relatos de casos em que se utilizou ciclofosfamida³⁴ e ciclosporina³⁵ como drogas alternativas no tratamento da síndrome DRESS. Recentemente, Moling et al.³⁶ propuseram o uso combinado de prednisona, N-acetilcisteína e valganciclovir, a fim de atuar em diferentes mecanismos patogênicos da reação adversa, respectivamente com intuito anti-inflamatório, como auxílio na detoxificação das drogas com limitação na formação de metabólitos intermediários reativos e na supressão da reativação viral (família herpes-vírus).

Descamps et al.³⁴ publicaram um consenso da Sociedade Francesa de Dermatologia sobre recomendações no manejo e tratamento da síndrome DRESS, o qual nos parece ser uma abordagem racional (Tabela 7).

Nesse mesmo consenso da Sociedade Francesa de Dermatologia sobre o manejo da síndrome DRESS propôs-se uma avaliação laboratorial criteriosa, a qual pode ser consultada na Tabela 8.

Prognóstico

Em geral o prognóstico da DRESS é pior em idosos, enquanto que a recuperação geralmente é mais rápida e frequentemente completa nas crianças, desde que a retirada da droga ofensora não seja tardia. Algumas vezes a reativação do citomegalovírus (CMV) no transcurso da DRESS sugere um quadro clínico mais grave, com recuperação prolongada e pior prognóstico.

Alguns autores^{35,36} chineses identificaram como fatores de prognóstico ruim com maior mortalidade entre os doentes com síndrome DRESS a presença de contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico acima de 6.000/dL, plaquetopenia, pancitopenia, histórico de insuficiência renal crônica, acometimento multiorgânico e múltiplas doenças subjacentes. Wei et al.³⁶ observaram que alguns fatores se associaram a um desfecho ruim:

Tabela 7 Recomendações no manejo da síndrome DRESS propostas pela Sociedade Francesa de Dermatologia em 2010

Ausência de sinais de gravidade	<ul style="list-style-type: none"> – Corticoides tópicos de alta potência e emolientes – Anti-histamínicos H1
Presença de sinais de gravidade: <ul style="list-style-type: none"> – Transaminases > 5 x – Insuficiência renal – Pneumopatia – Hemofagocitose – Cardiopatia, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> – Corticosteroide na dose equivalente a 1 mg/kg/dia de prednisona – Avaliação multidisciplinar do acometimento visceral
Presença de risco de morte: <ul style="list-style-type: none"> – Hemofagocitose com insuficiência medular – Encefalite – Hepatite grave – Insuficiência respiratória 	<ul style="list-style-type: none"> – Corticosteroide geralmente associado com imunoglobulina intravenosa (IgIV) na dose de 2 g/kg fracionada em 5 dias – Avaliação multidisciplinar
Presença de sinais de gravidade com confirmação de reativação viral relevante	<ul style="list-style-type: none"> – Corticosteroide associado com antiviral (ganciclovir) e/ou imunoglobulina intravenosa (IgIV) na dose de 2 g/kg fracionada em 5 dias

Adaptada de: Deschamps V, et al. Ann Dermatol Venereol. 2010;137:703-8.

Tabela 8 Exames subsidiários orientados na admissão e no seguimento dos doentes com síndrome DRESS

Na admissão:	Seguimento (duas vezes por semana):
<ul style="list-style-type: none"> – Hemograma completo – TGP, TGO, BTF, gama GT, FA – Sódio, potássio – Creatinina e <i>clearance</i> de creatinina – Proteinúria de 24 horas e pesquisa de eosinófilos na urina – CPK – DHL, ferritina e triglicérides – Cálcio e PTH – Glicemia – TAP, TTPA – Lipase – Eletroforese de proteínas – PCR quantitativo para HHV-6, 7, EBV, CMV – FAN e hemoculturas 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemograma completo – TGO, TGP – Creatinina – DHL – De acordo com exames iniciais, proceder a investigação ou monitoramento
	Para seguimento evolutivo:
	<ul style="list-style-type: none"> – PCR quantitativo para HHV-6, 7, EBV, CMV – Hemograma completo – TGO, TGP, fosfatase alcalina – Creatinina – DHL, ferritina e triglicérides

Adaptada de: Deschamps V, et al. Ann Dermatol Venereol. 2010;137:703-8.

taquicardia, leucocitose, taquipneia, coagulopatia, sangramento gastrointestinal e síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Por fim, a síndrome DRESS representa em sua variada expressão clínica o modelo humano de interação entre hospedeiro, droga e fatores infecciosos mais complexo e de manejo desafiador à prática médica, já que taxas de mortalidade de 10% são possíveis. A exposição a um determinado fármaco, com características intrínsecas que podem suprimir a imunidade de um hospedeiro geneticamente suscetível (por fatores como alelos do HLA, polimorfismos gênicos de metabolismo de drogas), pode determinar um complexo de sintomas e sinais clínico-laboratoriais, os quais somados ao uso terapêutico de agentes anti-inflamatórios com propriedades imunossupressoras, como os corticosteroides, podem reativar infecções virais latentes no hospedeiro, recrudesando a doença mesmo na vigência da retirada da droga ofensora, tornando essa reação adversa a droga complexa e desafiadora (Figura 20).

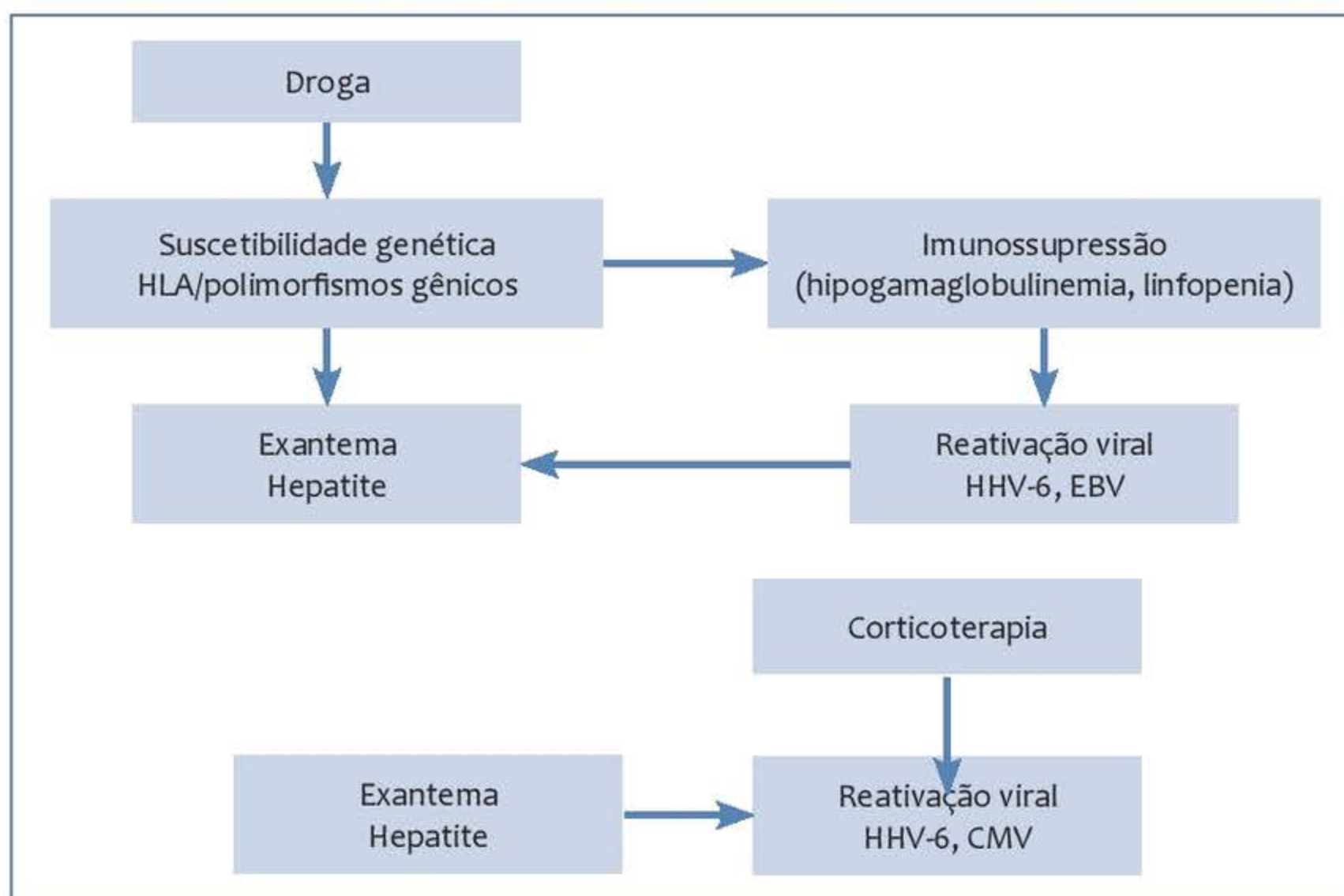


Figura 20 Sinopse das interações entre droga, hospedeiro, vírus e terapêutica na síndrome DRESS.

Referências bibliográficas

1. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome. Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:693.e1-14.
2. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med*. 1950;242:897-8.
3. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphoma. *Cancer*. 1959;12:897-8.
4. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte II. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):587-601.
5. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(4):250-7.
6. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(9):577-82.
7. Criado PR, Criado RF, Avancini J de M, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):435-49.
8. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82:1826-32.
9. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses. *Allergol Int*. 2006;55:1-8.
10. Tohyama H, Yahata Y, Yamanishi K, Hashimoto K. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol*. 1998;134:1113-7.
11. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*. 2004;140:183-8.
12. Criado PR, Criado RF, Vasconcellos C, Pegas JR, Cera PC. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to anticonvulsants in a two-year-old boy. *J Dermatol*. 2004;31(12):1009-13.
13. Oskay T, Karademir A, Ertürk OI. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res*. 2006;70(1):27-40.
14. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):344-9.
15. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):301-6.
16. Wu Y, Sanderson JP, Farrel J, Drumong NS, Hanson A, Bowkett E, et al. Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:233-41.
17. Naisbitt DJ, Farrel J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1393-403.

18. Katsafanas GC, Schirmer EC, Wyatt LS, Frenkel N. In vitro activation of human herpesvirus 6 and 7 from latency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:9788-92.
19. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, Tay YK. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:219-27.
20. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
21. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:481-501.
22. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Pamboukian SV, Kirklin JK, Andea AA, et al. Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:889-90.
23. Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, Chiba J, Tabata N, Sasaki Y. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. *Intern Med*. 2001;40:331-5.
24. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137:301-4.
25. Fernando SL, Henderson CJ, O'Connor KS. Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatitis – a novel finding. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:611-3.
26. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 1998;139:1026-32.
27. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(1): 6-11.
28. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. Dress syndrome. Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:709.e1-9.
29. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Derm*. 2010;62:47-53.
30. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Safety*. 2009;32:391-408.
31. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62:1439-44.
32. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59:809-20.
33. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology*. 2003;206:353-6.
34. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [in French]. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:703-8.
35. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146:1373-9.
36. Wei CH, Chung-Yee Hui R, Chang CJ, Ho HC, Yang CH, Lin YJ, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol*. 2011;21:930-7.

Pustulose exantemática generalizada aguda

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

A pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) constitui uma condição membro das “dermatoses neutrofílicas”, cuja descrição inicial se deu por Baker e Ryan em 1968 de 5 doentes com erupção pustulosa relacionada a medicamentos, sem história prévia de psoríase, sob a denominação “psoríase pustulosa exantemática” (*exanthematic pustular psoriasis*)¹. O termo *pustuloses exanthématiques aiguës généralisées* (PEAG), em português “pustulose exantemática generalizada aguda” (PEGA), foi cunhado pelo dermatologista francês C. Beylot em 1980². A PEGA é uma entidade clínica peculiar, de curso autolimitado e que apresenta algumas características clínicas: (i) presença de numerosas pequenas pústulas (< 5 mm de diâmetro) não foliculares (de localização histopatológica intraepidérmica ou subcórnea, sobre uma base de eritema difuso); (ii) febre (> 38 °C); (iii) alterações histopatológicas sugestivas; (iv) neutrofilia periférica (> 7.000 neutrófilos/dL); e (v) evolução aguda com resolução espontânea das pústulas em menos de 15 dias, em geral³.

A incidência da PEGA é projetada em cerca de 1 a 5 casos por milhão de habitantes ao ano, com distribuição aparentemente equilibrada entre os gêneros³. Em doentes idosos, com doenças crônicas prévias, a taxa de mortalidade pode alcançar 1 a 2%³.

Etiologia

Cerca de 90% dos casos são atribuídos a um medicamento^{3,4}.

As drogas que podem causar PEGA mais frequentemente descritas são betalactâmicos, macrolídeos, cefalosporinas, tetraciclina, sulfas, alop-

rinol, carbamazepina, paracetamol, terbinafina, mercúrio e a talidomida^{4,5}. Um estudo multinacional recente, o EuroSCAR (*European Severe Cutaneous Adverse Reactions*), avaliando 97 casos validados de PEGA e 1.009 controles, concluiu que as drogas com maior risco para o desenvolvimento desta reação adversa são a pristinamicina, a ampicilina e a amoxicilina, as quinolonas, a hidroxi(cloroquina), os antibióticos sulfamídicos, a terbinafina e o diltiazem. Não foi observado risco significativo de associação com infecções ou história pessoal ou familiar de psoríase⁵. Drogas que são reconhecidamente indutoras de psoríase, como os betabloqueadores e os inibidores da enzima conversora da angiotensina, são fortemente correlacionados com a PEGA.

A literatura relata uma série de fármacos como responsáveis pela PEGA, os quais podem ser consultados a seguir, como os mais comuns³ (Tabela 1) e os menos frequentes^{3,5} (Tabela 2).

Após o uso de uma determinada droga, o início da PEGA pode demorar entre 1 e 3 semanas, provavelmente como resultado de uma sensibilização primária. No entanto, há um subgrupo de doentes nos quais o intervalo entre o início do uso da droga e os sintomas cutâneos é curto, de poucas horas a 2 a 3 dias, especialmente em relação aos antimicrobianos.

Outras causas imputadas como relacionadas à AGEp são infecções virais, como enterovírus (coxsackievirus A9 e B4, echovirus 11 e 30), citomegalovírus, EBV, vírus da hepatite B, parvovírus B19, *Escherichia coli*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Echinococcus granulosus*, picadas de aranha, metais pesados (mercúrio), suplementos dietéticos, quimioterapia, radiação e PUVA³.

Tabela 1 Medicamentos mais relacionados com PEGA

Antibióticos	Anticonvulsivantes	Antifúngicos	Anti-hipertensivos	Antimalárico
Ampicilina Amoxicilina Amoxicilina/ clavulanato Clindamicina Co-trimoxazole Eritromicina Espiramicina Metronidazol Penicilina Pistinamicina	Carbamazepina	Nistatina Terbinafina	Diltiazem	Hidroxicloroquina

Tabela 2 Drogas menos frequentemente relacionadas na literatura com a PEGA^{3,5}

Agentes anti-infecciosos	Agentes não anti-infecciosos	
Ácido pipemídico	Acetaminofem	Iohexol
Azitromicina	Acetazolimida	Iopamidol
Bacampicilina	Ácido acetilsalicílico	Ioversol
Cefaclor	Ácido brômico (vapor)	Imatinib
Cefalexina	Alopurinol	Lamividina
Cefazolina	Algipan (tópico)	Lansoprazol
Cefotaxime	Amoxapina	Lapatinib
Cefalotina	Azatioprina	Lopinavir
Cefradine	Azul de metileno e corante	Loversol
Ceftazidima	índigo	Mercúrio
Ceftriaxona	Bamifilina	Metamizol
Cefuroxime	Bleomicina	Methoxalen
Cloranfenicol	Bufenina	Metilprednisolona
Ciprofloxacina	Bufexamac	Mefloquina
Cloxacilina	Bloqueadores dos canais de	Nadoxolol
Daptomicina	cálcio	Naproxeno
Doxiciclina	Carbamazepina	Nifedipina
Estreptomicina	Carbutamida	Nimesulida
Gentamicina	Celecoxib	Nitrazepam
Imipenem	Cimetidina	Mercúrio
Isoniazida	Citarabina	Paracetamol
Josamicina	Clemastina	Paroxetina
Levofloxacina	Cloroquina	Pemetrexed
Minociclina	Clobazam	Prostaglandina E1
Lincomicina	Clozapina	Propafenona
Norfloxacina	Cromo picolinato	Pseudoefedrina
Oxitetraciclina	Dexametasona	Progesterona
Piperacilina	Dalteparina	PUVA
Pirimetamina	Diclofenaco	Quetiapina
Piperazina	Dissulfiram	Quinidina
Rovamicina	Di-hidroquinidina	Ranitidina
Roxitromicina	Doripenem	Ranibizumab
Sulfassalazina	Erlonitib	Ritonavir
Tazobactam	Enalapril	Sulbutamina
Teicoplanina	Eprazinona	Sinvastatina
Tetraciclina	Etamecept	Sertralina
Terazosin	Ervas medicinais	Ticlopidina
Trimetoprim	Fenoterol	Tálio
SMZ-TMP	Fenitoína	Tetrazepam
Telavancin	Fenobarbital	Talidomida
Vancomicina	Fenilbutazona	Valdecoxib
	Famotidina	Vacina pneumocócica
	Furosemida	Zidovudina
	Icodextrin	
	Iodixanol	

continua

Tabela 2 Drogas menos frequentemente relacionadas na literatura com a PEGA^{3,5} (Continuação)

Agentes antifúngicos	Outros agentes
Anfotericina B	Hidroxi(cloroquina)
Griseofulvina	Dapsona
Itraconazol	Nifuroxazida
Nistatina	Inibidores da protease
Terbinafina	

Fisiopatogenia

Após exposição medicamentosa, as células apresentadoras de antígeno ativam células T droga-específicas pela apresentação do antígeno via MHC de classe I (para células T CD8⁺) e classe II (para células T CD4⁺) nos linfonodos³. A droga pode ser apresentada via ligação covalente com o complexo peptídeo/MHC ou de forma lábil, não covalente (conceito p-i)³. Após isso ocorre uma expansão de clones de células T ativadas e migração dessas células para a derme e epiderme (fase I, Figura 1). Na fase II (Figura 2), queratinócitos apresentadores da droga (via MHC de classe I) e células de Langerhans (via MHC de classe I e II) estimulam as células T que chegaram à pele a produzir níveis elevados de uma quimiocina potente na atração de neutrófilos, a CXCL8 (interleucina 8, IL8). Células T CXCL8⁺ expressam um perfil de receptores de quimiocinas específico (CCR5, CXCR3 e CXCR6) na sua superfície e expressam citocinas de padrão Th1 [Fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF), interferon gama, TNF- α] e ocasionalmente IL4 e IL5 (citocinas de padrão Th2)³. O GM-CSF e o INF- γ aumentam a sobrevivência dos neutrófilos³. Em combinação com eotaxina/CCL11 e RANTES (*Regulated on Activation, normal T cell Expressed and Secreted*)/CCL5 liberados ocasionalmente pelas células perivasculares, tais como clones de células T, podem contribuir para a eosinofilia observada em cerca de 30% dos doentes com PEGA, em decorrência da alta expressão de IL5³.

Além de produzir INF γ , as células T CD8⁺ citotóxicas participam da destruição dos queratinócitos, via mecanismos de apoptose mediados pelas perforinas/granzimas e Fas/FasL, o que leva à destruição celular e formação das vesículas subcórneas, uma vez que o meio formado pelas citocinas inflamatórias liberadas (TNF α , INF- γ e GM-CSF) permite que os queratinócitos

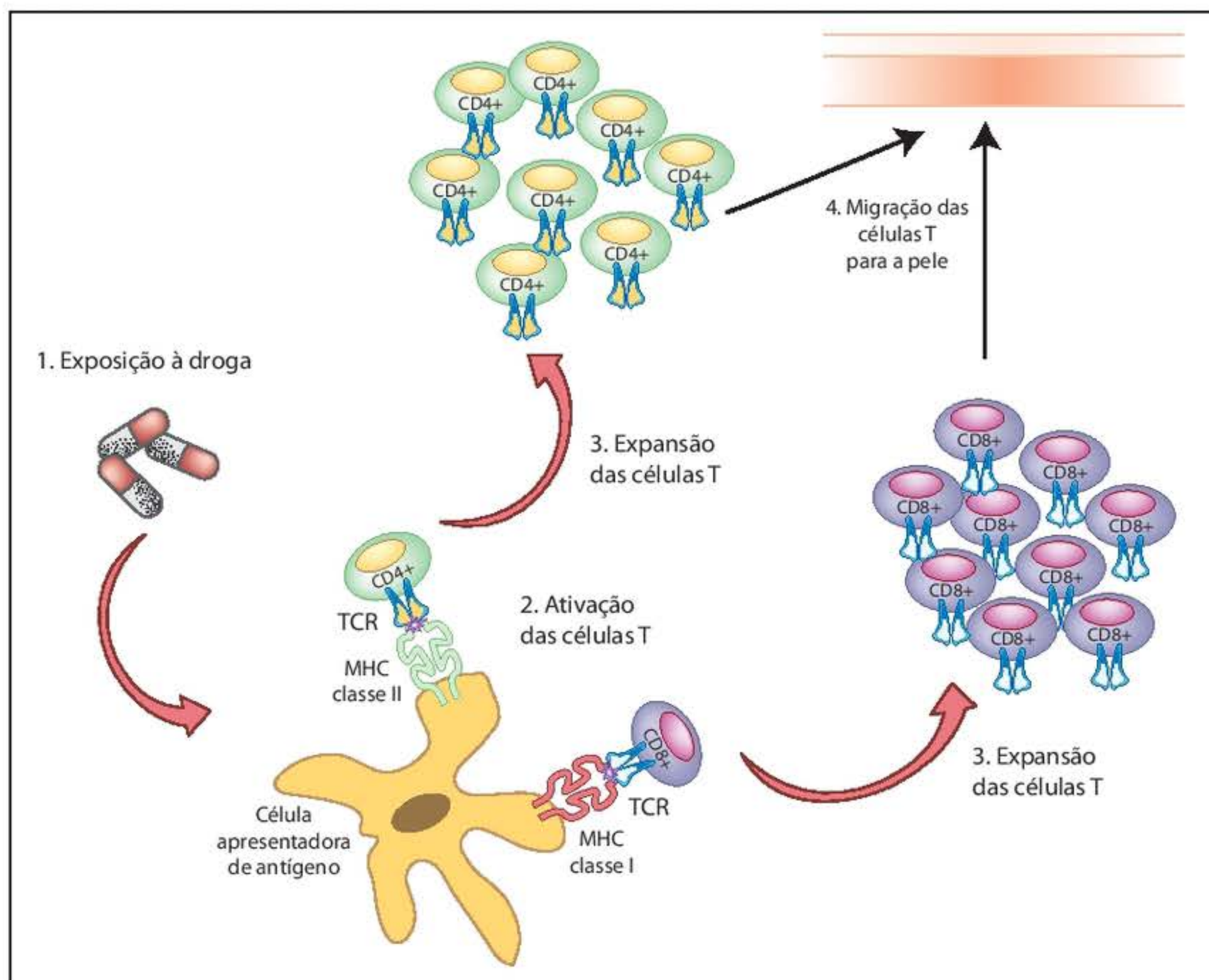


Figura 1 Pustulose exantemática aguda generalizada: fase I da fisiopatogenia, com apresentação antigênica, expansão clonal das células T e migração para a pele.

se estimulem, secretem CXCL8 e expressem ICAM-1, que atrai os linfócitos T CD8⁺ para a epiderme³.

Na fase III (Figura 3) da sequência de eventos, ocorre um endereçamento de um elevado número de neutrófilos no local da inflamação, que se aderem ao ICAM-1 expresso pelas células endoteliais ativadas³. Ocorre migração desses neutrófilos da derme para a epiderme graças à presença de um maior gradiente de concentração de CXCL8 nas vesículas da epiderme, formando então as pústulas estéreis³. As células T que se acumulam na derme têm predomínio de fenótipo CD4⁺, enquanto que as em torno dos vasos dérmicos têm fenótipo equilibrado entre CD4⁺ e CD8⁺. Dessa forma, os eventos fisiopatogênicos da PEGA correspondem aos das reações tipo IVd na nova classificação de Gel & Coombs proposta por Pichler⁶.

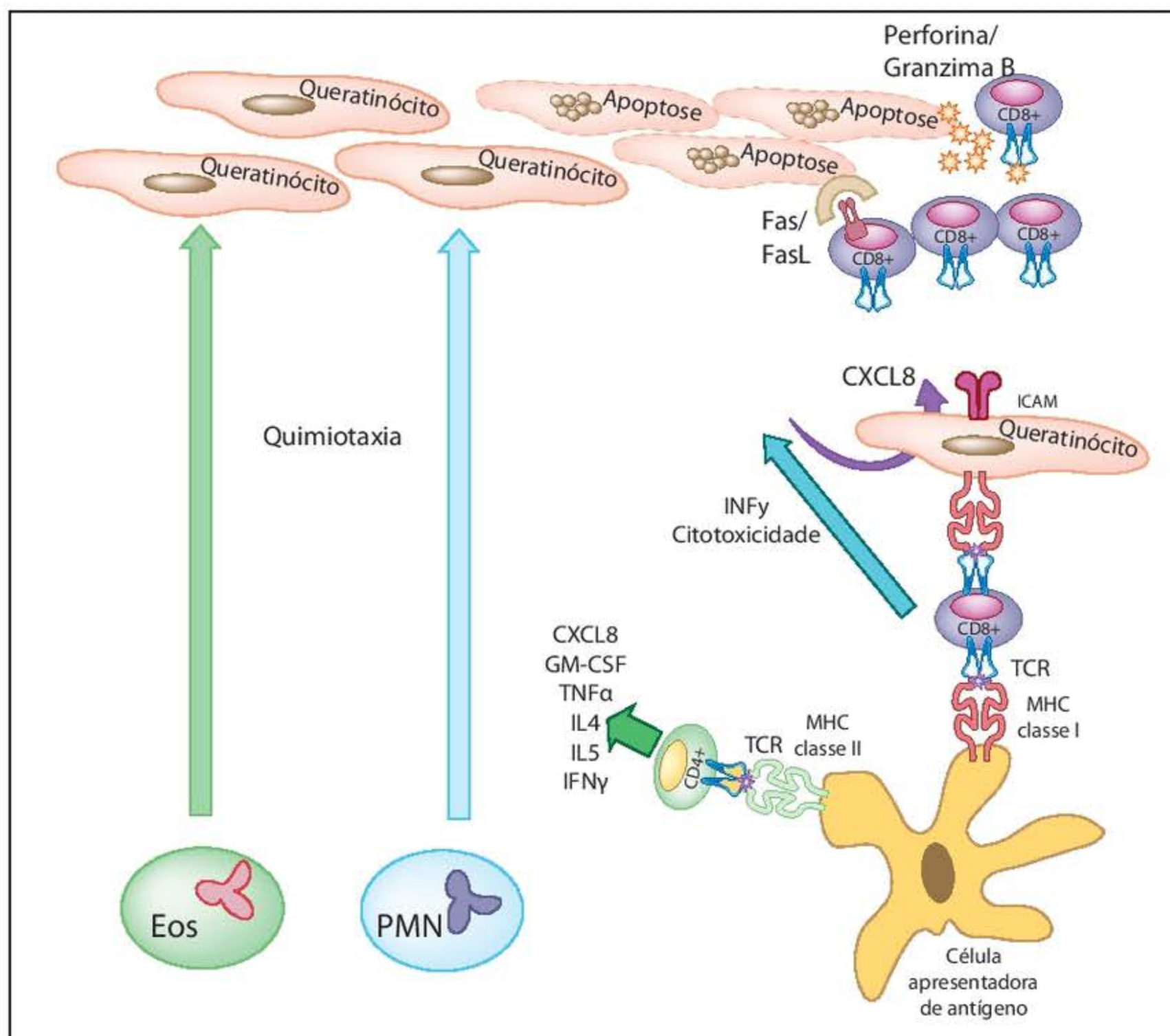


Figura 2 Pustulose exantemática aguda generalizada: fase II da fisiopatogenia, com ativação dos queratinócitos, quimiotaxia de polimorfonucleares e apoptose dos queratinócitos por linfócitos T citotóxicos.

A presença dos alelos do HLA-B*51, DR*11, DQ*3 tem sido ligada à predisposição ao desenvolvimento da PEGA com certas drogas.

Quadro clínico

Baseando-se em três aspectos, (i) morfologia da lesão, (2) curso da doença e (3) achados histopatológicos, o grupo de estudo EuroSCAR desenvolveu um sistema de escore de validação para a PEGA, que permite classificar os casos como:

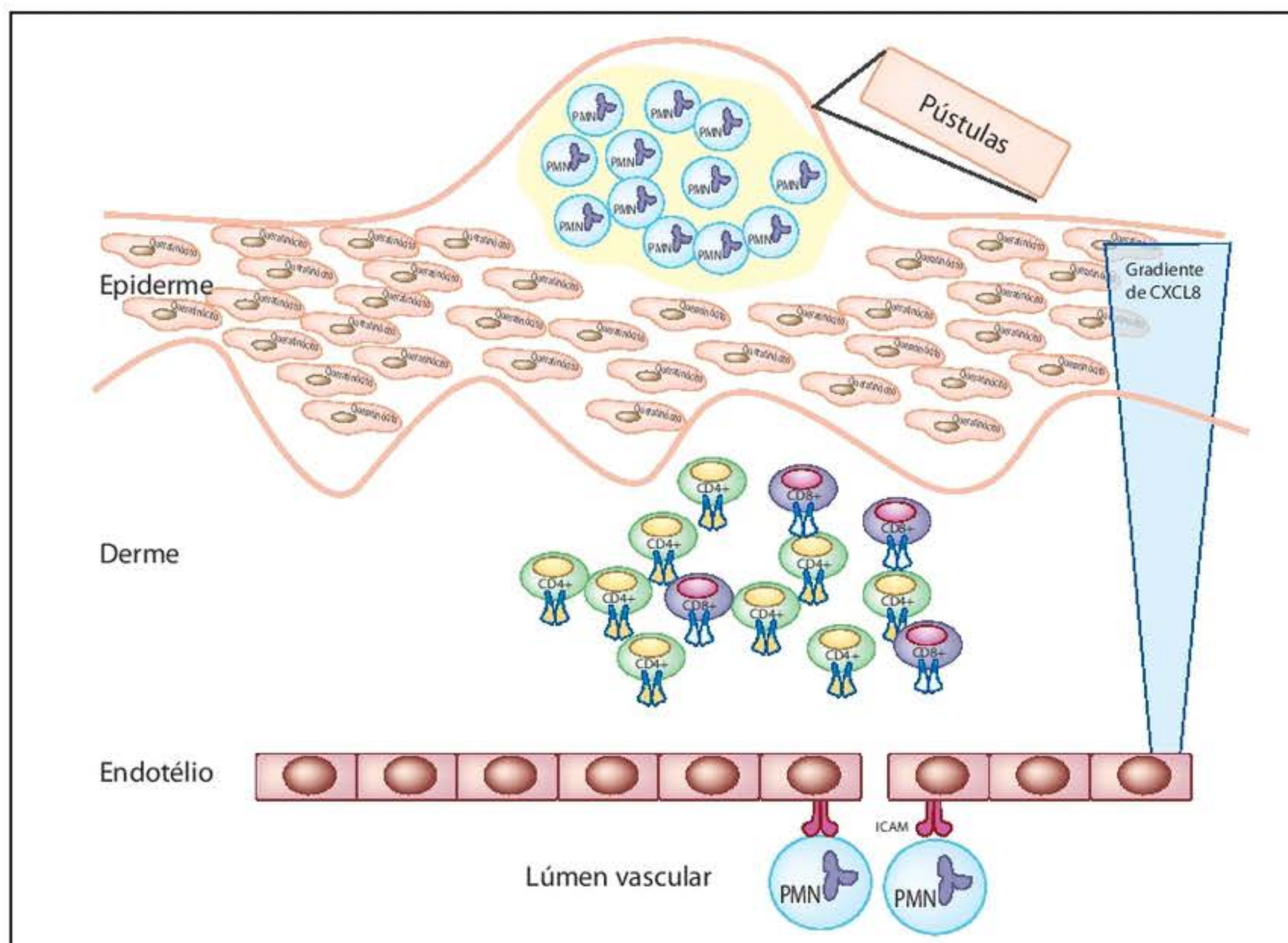


Figura 3 Pustulose exantemática aguda generalizada: fase III da fisiopatogenia, com formação de pústulas subcórneas.

- ◆ Ausência da doença quando escore 0.
- ◆ PEGA possível quando escore 1 a 4.
- ◆ PEGA provável quando escore 5 a 7.
- ◆ Diagnóstico definitivo quando escore 8 a 12.

Maiores detalhes podem ser visualizados na Tabela 3.

Os pacientes podem descrever uma sensação de prurido ou ardência no local acometido pelo eritema inicial, geralmente nas grandes pregas da pele^{3,5,6}. Após esse quadro, o eritema dá lugar a centenas de pequenas pústulas não foliculares estéreis (com menos de 5 mm de diâmetro) (Figuras 4 a 7)⁴. Em geral, as manifestações cutâneas são acompanhadas de febre acima de 38°C. Na maioria dos doentes a erupção começa na face ou nas dobras cutâneas (áreas intertriginosas), caminhando para o tronco e os membros inferiores em questão de horas³. Por vezes as pústulas confluem e originam um aspecto que mimetiza o sinal de Nikolsky.

Tabela 3 Escore de validação dos casos de PEGA elaborado pelo estudo multinacional EuroSCAR⁵

Morfologia	Escore
• Pústulas:	
– Típico*	+2
– Compatível**	+1
– Insuficiente***	0
• Eritema:	
– Típico	+2
– Compatível	+1
– Insuficiente	0
• Padrão/distribuição:	
– Típico	+2
– Compatível	+1
– Insuficiente	0
• Descamação pós-pustulização:	
– Sim	+1
– Não/insuficiente	0
• Especificada com edema papilar e/ou pústula intraepidérmica	+2
Curso da erupção	Escore
• Envolvimento mucoso:	
– Sim	-2
– Não	0
• Início agudo (súbito, ≤ 10 dias):	
– Sim	0
– Não	-2
• Resolução (≤ 15 dias):	
– Sim	0
– Não	-2
• Febre (≥ 38°C):	
– Sim	+1
– Não	0
• Polimorfonucleares (≥7.000/mm ³):	
– Sim	+1
– Não	0

continua

Tabela 3 Escore de validação dos casos de PEGA elaborado pelo estudo multinacional EuroSCAR⁵ (Continuação)

Histopatologia	Escore
• Outra doença	-10
• Não representativa ou sem histopatologia disponível	0
• Exocitose de polimorfonucleares	+1
• Pústula subcórnea e/ou intraepidérmica não espongiforme ou pústula sem especificação com edema papilar da derme e/ou edema subcórneo e/ou espongiose intraepidérmica ou pústula sem especificação sem edema papilar	+2
• Pústula espongiforme subcórnea e/ou intraepidérmica com edema papilar	+3

*Típico: morfologia típica como descrita no texto; **compatível: não típica, porém não fortemente sugestiva de outra doença; ***insuficiente: as lesões não podem ser avaliadas (principalmente devido ao estágio tardio durante a avaliação da doença ou a qualidade ruim de fotografias). Interpretação: escore ≤ 0, ausência de PEGA; escore 1-4, PEGA possível; escore 5-7, PEGA provável; e escore 8-12, PEGA com diagnóstico de certeza. Adaptada de: Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC.⁵

O quadro eruptivo com pústulas dura em média 9,7 dias (4 a 10 dias) e segue-se uma descamação característica durante alguns dias³. Cerca de 50% dos doentes têm outros sintomas cutâneos, como edema facial marcante, lesões purpúreas (especialmente nas pernas), lesões alvo-atípicos-símeis, vesículas ou bolhas, porém incharacterísticas³. Acometimento mucoso leve em um único local (principalmente na boca e língua, com poucas erosões) pode ocorrer em cerca de 20% dos casos³.

A febre alta geralmente começa abruptamente no mesmo dia (ou dentro de 2 a 3 dias antes ou depois da erupção) do quadro cutâneo e dura por cerca de 1 semana³. Linfadenopatia pode ser encontrada em alguns doentes³.

Sidoroff et al.⁵ identificaram dois padrões temporais distintos de PEGA em relação ao seu início após uso de medicações: um primeiro com rápido início (apenas poucas horas ou 2 a 3 dias após uso de antibacterianos, especialmente) e um segundo padrão com intervalo entre 1 e 3 semanas (média de 11 dias) após outros tipos de drogas. O padrão de instalação rápida provavelmente resulta de sensibilização prévia e/ou fenômeno de reativação de células T por mecanismos como o conceito p-i, o qual não requer processamento antigênico. Já o padrão que apresenta instalação mais demorada provavelmente se deve a ocorrência de sensibilização primária, ou seja, em que se fazem necessários o reconhecimento e o processamento antigênico pela primeira vez em relação àquela molécula ofensora.



Figura 4 Pustulose exantemática aguda generalizada: eritema da prega axilar encimado por múltiplas diminutas pústulas (à esquerda). Detalhe das pústulas (à direita).



Figura 5 Pustulose exantemática aguda generalizada: eritema difuso no tronco encimado por múltiplas diminutas pústulas.

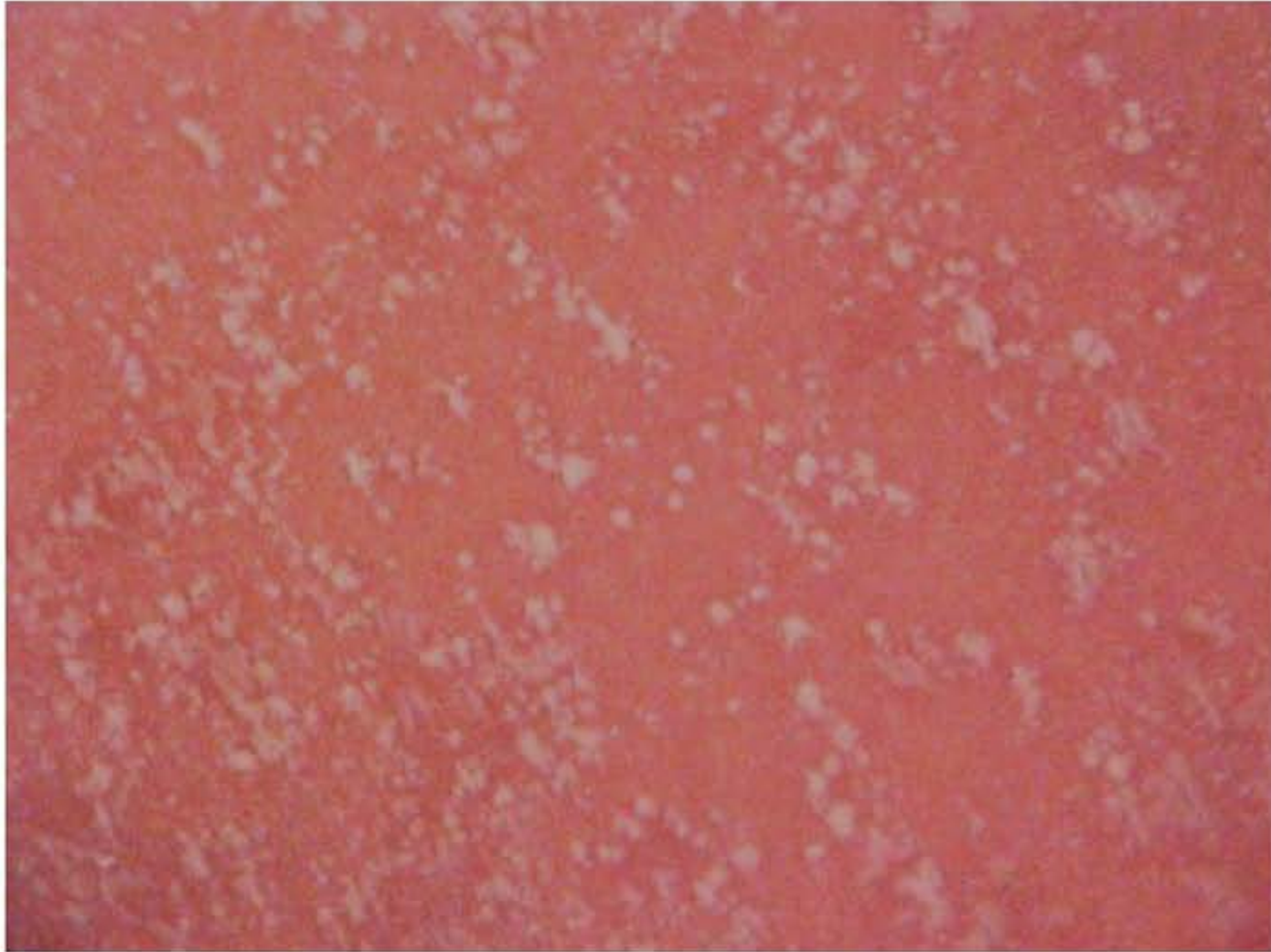


Figura 6 Pustulose exantemática aguda generalizada: detalhe das múltiplas pústulas.



Figura 7 Pustulose exantemática aguda generalizada desencadeada por vancomicina.

Em 2013, Hotz et al.⁷ publicaram um estudo retrospectivo com 58 doentes portadores de PEGA avaliados na França, sob os critérios de inclusão para PEGA do grupo EuroSCAR. Desses doentes, seis apresentaram envolvimento mucoso com queilite (4), lesões bucais (2) e conjuntivite (1). Envolvimento sistêmico foi observado em 10 doentes, sendo que 6 deles tinham pelo menos dois órgãos internos acometidos: fígado (7), rins (6), pulmões (2) e medula óssea (1). Em 2001, Roujeau et al.⁸ encontraram, em um estudo também retrospectivo, envolvimento sistêmico nos pacientes com PEGA em 32% de 63 casos. Em 2010, Choi et al.⁹ publicaram estudo retrospectivo com 36 doentes coreanos com PEGA, porém sem alterações de órgãos internos, exceto em 2 doentes com prévio carcinoma hepatocelular.

Com frequência, há leucocitose no hemograma, podendo ocorrer também eosinofilia em um terço dos pacientes^{4,5}.

Geralmente essa erupção se resolve após 4 a 10 dias da retirada da droga e, nos casos típicos, se resolve com uma descamação puntiforme^{4,5}. O prognóstico dessa afecção piora quando há hipertermia e infecção das lesões em pacientes idosos. O paciente deverá ser internado e observado^{4,5}.

Histopatologia

Os achados histopatológicos na PEGA são sugestivos da afecção, porém não são patognomônicos. O maior estudo conduzido sobre aspectos histopatológicos nessa reação adversa foi publicado por Halevy et al.¹⁰ em 2010, avaliando a casuística dos 102 doentes incluídos nos estudos EuroSCAR e RegiSCAR. Os autores encontraram os seguintes achados: pústulas sub ou intracórneas (41%), pústulas intraepidérmicas (20%), ou combinações das mesmas (38%) foram observadas nos 102 casos. As pústulas eram geralmente grandes (> 15 queratinócitos) (82 e 89%, respectivamente) e os eosinófilos, regularmente constantes (36 e 32%, respectivamente). Alterações espongiiformes eram menos proeminentes nas pústulas sub ou intracórneas, em comparação com as pústulas intraepidérmicas (44 e 95%, respectivamente). As principais características da epiderme foram queratinócitos necróticos (67%), incluindo a necrose segmentar incidental (7%), e espongiose (80%), com a exocitose de neutrófilos (77%). As principais características da derme papilar foram edema (88%) e infiltrado inflamatório superficial misto

(100%), intersticial (93%), e infiltrados dérmicos na derme média e profunda (95%), contendo neutrófilos (100%) e eosinófilos (81%). Pústulas foliculares também foram observadas 23%, mas vasculite estava geralmente ausente. As características clássicas da psoríase do tipo em placas foram pouco frequentes e geralmente leves. Não foram observadas diferenças significativas entre um subgrupo de 16 casos com psoríase e 86 casos sem psoríase.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial mais relacionado à PEGA é a psoríase pustulosa generalizada (Von Zumbusch), além da síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS), a pustulose subcórnea (doença de Sneddon-Wilkinson) e a necrólise epidérmica de apresentação atípica. As características mais relevantes da PEGA e da psoríase pustulosa estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4 Principais diferenças entre a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) e a psoríase pustulosa

Características	PEGA	Psoríase pustulosa
História de psoríase (pessoal ou familiar)	Incomum	Frequente
Padrão de distribuição	Predomínio nos sulcos cutâneos (dobras)	Mais generalizada
Duração das pústulas	Curta	Longa
Duração da febre	Curta	Longa
História de reação à droga	Frequente	Incomum
Administração recente de droga	Muito comum	Menos frequente
Artrite	Rara	Cerca de 30% dos doentes
Histopatologia	Pústulas espongiformes subcórneas ou intraepidérmicas, edema da derme papilar, exocitose de eosinófilos, apoptose de queratinócitos	Pústulas subcórneas e/ou intraepidérmicas, papilomatose e acantose

Adaptada de: Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC.⁵

Tratamento

Devido ao curso autolimitado da PEGA, o tratamento específico é geralmente desnecessário³. Nenhuma terapia está disponível para prevenir a extensão da lesão e um recrudescimento do estado geral do paciente. A medicação tem de ser interrompida e os antibióticos não devem ser administrados, a menos que haja uma impetiginização das lesões cutâneas. Antipiréticos sistêmicos podem ser instituídos sintomaticamente, se não forem suspeitados como medicamento causador da reação. Tratamento com corticosteroides sistêmicos muitas vezes é instituído, porém geralmente não é necessário³.

Investigação complementar

Em decorrência de um modelo de doença animal, os testes cutâneos (*patch tests*) com drogas são importantes ferramentas para analisar a patogênese e para determinar a etiologia da PEGA³. O envolvimento de células T e a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia mimetizam a erupção cutânea original em local do teste de contato. Devido a uma sensibilização específica das células T ao fármaco na PEGA, a resposta imune a uma droga, uma vez gerada é persistente, e não se altera em exposições subsequentes, quer através da pele, quer pela via oral³. Na maioria dos casos, a reação limita-se ao local de teste, no entanto, alguns relatos de disseminação das reações para além da área do teste são conhecidos³. Em comparação com os casos de síndrome de Stevens-Johnson e NET, os testes de contato parecem mais adequados para PEGA, na qual a proporção de testes positivos é significativamente maior³. A sensibilidade do teste de contato a drogas na PEGA é de aproximadamente 50% (até 80% para certos antibióticos)³. Na prática clínica, o teste de contato tem sido relatado como um método seguro e irrefutável na determinação da droga ofensora na PEGA³. Embora o teste de contato possa não ser necessário em pacientes com apresentação clássica (diagnóstico primário é sempre baseado em um histórico detalhado e um exame clínico completo), pode ajudar a refinar o diagnóstico diferencial em casos ambíguos³.

Diferentes ensaios *in vitro*, como o teste do fator de inibição de migração de macrófagos (MIF), a degranulação de mastócitos e o teste de proliferação

ração linfocitária (TPL) foram utilizados para elucidar a causa da PEGA por diversos pesquisadores³. O TPL é o teste mais utilizado para detectar sensibilização das células T para as drogas. Ele baseia-se numa resposta das células T de memória específicas a drogas, medindo a captação de 3H-timidina pelas células T em divisão, depois de encontrar um antígeno. Essas células T necessitam estar presentes em quantidades suficientes na circulação para provocar uma resposta detectável pela estimulação *in vitro*. Durante a fase aguda, o sistema imunológico (células T, em especial) é fortemente ativado. Por essa razão, é preferível realizar o teste após a remissão (4 a 8 semanas após a reação). O tratamento com drogas imunossupressoras pode suprimir a proliferação *in vitro*. O TPL tem sensibilidade elevada (78%). Apesar disso, a sua aplicação no diagnóstico de rotina ainda é controverso, devido à grande heterogeneidade de reações de hipersensibilidade a droga³.

Referências bibliográficas

1. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968;80:771-93.
2. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107:37-48.
3. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):425-33.
4. Galvão C, Criado RF, Criado PR, Valente NY, de Mello JF, Fernandes MF. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ingestion of bamifylline. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(6):634-7.
5. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vailant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-9.
6. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2004;24:373-97.
7. Hotz C, Valeryrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA. et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013;Jul 16. doi: 10.1111/bjd.12502. [Epub ahead of print].
8. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1333-8.
9. Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, Kim HO, Park YM. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol*. 2010;22(2):163-9.
10. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1245-52.

Vasculites ANCA positivas induzidas por medicações e drogas ilícitas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

As vasculites ANCA positivas (VAA) podem ser classificadas como essenciais (primárias) [granulomatose de Wegener (GW), poliangeíte microscópica (PAM) e síndrome de Churg-Strauss (SCS)] ou então secundárias ou desencadeadas por medicações de uso não tão incomum na medicina, como minociclina, hidralazina e propiltiouracil. As VVA podem também estar relacionadas com o uso de drogas ilícitas (cocaína adulterada com levamizole) e constituem o objeto de revisão deste capítulo.

Vasculites ANCA positivas induzidas por medicamentos

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) são importantes marcadores sorológicos de certas vasculites sistêmicas, que compreendem a granulomatose de Wegener (GW), a poliangeíte microscópica (PAM) e a síndrome de Churg-Strauss (SCS)¹. Pela técnica de imunofluorescência indireta, os ANCA são classificados em de padrão perinuclear (pANCA) e de padrão citoplasmático (cANCA). O cANCA é causado por anticorpos quase exclusivamente dirigidos à proteinase 3 (PR3), e em contraste o pANCA pode ser causado por anticorpos direcionados a uma ampla variedade de constituintes dos grânulos dos neutrófilos, incluindo a mieloperoxidase (MPO), a lactoferrina e a elastase de leucócito humano (HLE), entre outros¹. Há muitas evidências de que esses anticorpos são patogênicos nestas vasculites; entretanto, a etiologia da vasculite associada ao ANCA (VAA) ainda é muito desconhecida¹.

Muitos estudos indicam que as VAA podem ser uma complicação de tratamentos anteriores com certas medicações. A Tabela 1 demonstra as principais medicações implicadas nas VAA¹⁻³.

O propiltiouracil (PTU) é a droga antitireoidiana mais amplamente utilizada em várias regiões, como na Ásia (China e Japão)¹ e mesmo no Ocidente. Mais de uma centena de artigos relataram casos de VAA induzidas pelo PTU¹. O PTU parece ser o agente implicado em torno de 80 a 90% dos casos de VAA induzidas por drogas antitireoidianas, enquanto casos relacionados a outros agentes, como metimazol, carbimazol e benziltiouracil, são menos frequentes^{4,6}. Vários estudos transversais relataram a prevalência de VVA induzida pelo PTU variando entre 20 e 64%¹.

O aumento no uso dos chamados “agentes biológicos” tem sido acompanhado pelo relato de casos de VAA¹. Estas drogas, como adalimumabe, infliximabe e etanercept, em repetidos tratamentos têm sido relacionadas ao desenvolvimento de anticorpos antinucleares, anticorpo anti-DNA dupla hélice e anticorpos anticardiolipina em cerca de 10% dos doentes, nos quais em geral há uma maior dose acumulativa de tratamentos⁷. Embora incomuns na literatura, encontram-se relatos da associação desses agentes com VAA⁸⁻¹⁰.

A minociclina, uma tetraciclina lipofílica semissintética, determinou muitos casos de lúpus induzido por droga no passado e, de forma interessante, muitos destes casos incluíam positividade não só de anticorpos antinu-

Tabela 1 Medicamentos associados com as vasculites associadas ao ANCA

Antibióticos	Cefotaxime Minociclina
Drogas antitireoidianas	Propiltiouracil Benxiltiouracil Carbamizole Metimazol
Agentes antifator de necrose tumoral α	Adalimumab Etanercept Infliximab
Agentes psicoativos	Clozapina Tioridazina
Outros medicamentos	Alopurinol D-penicilamina Hidralazina Levamisol Fenitoína Sulfassalazina Retinoides

cleares, como de pANCA (> 67% dos casos)^{1,11}. Por alguns anos se imputou aos antileucotrienos (montelucaste e zafirlucaste) a possibilidade de induzir VAA, o que não foi comprovado posteriormente, e sim refutado por um painel de estudos promovido pelo National Institute of Health/US FDA¹².

Entre pacientes chineses, Gao et al.¹³ encontraram ANCA positivo em 22,6%, porém havia evidência clínica de VAA em apenas 6,5% dos casos.

Patogênese

Vários agentes podem produzir um quadro clínico típico em conjunto com um perfil similar de autoimunidade, sugerindo mecanismos comuns para a VAA induzida por medicamentos¹. Até o presente momento, consideram-se os mecanismos patogênicos de caráter multifatorial.

A maioria das medicações é composta de baixo peso molecular, e necessitam se conjugar com peptídeos para formar um complexo hapteno e orientar a resposta imune. Alguns autores propuseram que os neutrófilos ativados na presença de peroxidase de hidrogênio liberam a MPO dos seus grânulos, o que converte drogas ofensoras como o PTU e a hidralazina em produtos citotóxicos, tornando a droga e seus metabólitos imunogênicos para as células T, as quais, por sua vez, podem ativar as células B e produzir ANCA¹.

A droga ofensora e seus metabólitos podem se acumular nos neutrófilos, ligando-se à MPO, e modificar sua configuração, com subsequente disseminação de determinantes antigênicos intermoleculares e desencadeamento de resposta autoimune a outros autoantígenos, tornando proteínas dos neutrófilos (incluindo elastase, lactoferrina e antígenos nucleares) imunógenos¹.

Algumas drogas, como a sulfassalazina, podem induzir apoptose de neutrófilos¹. Além disso, a apoptose de neutrófilos, na ausência de endereçamento, está associada com translocação de antígenos ANCA para a superfície celular, o que pode induzir a produção do ANCA, que, por sua vez, é capaz de se ligar a antígenos das membranas, causando uma ativação que se autoperpetua pela ligação cruzada entre receptores Fcγ e PR3 ou MPO¹.

Tem-se especulado que as VAA induzidas por droga possam estar ligadas a fatores genéticos, uma vez que 4 de 6 doentes com VAA induzida pela minociclina, com pANCA, tinham HLADRB1*1104¹⁴. O envolvimento do HLA de classe II pode indicar que a produção de autoanticorpos nesses

doentes pode ser geneticamente restrita a uma resposta de células T a epítopos de MPO modificada pela droga ou nativa¹.

Parece que um alto nível de anticorpos pANCA é exigido para induzir uma vasculite clinicamente evidente¹. Além disso, autoanticorpos anticélulas endoteliais (AECA) são implicados na patogênese da injúria vascular, além de que doentes em uso de PTU e portadores de ANCA, porém sem vasculite, não apresentam esses AECA^{1,15}. Isso indica que os AECA poderiam ter função importante na patogênese da VAA induzida por droga¹.

Diferenças entre VAA induzidas por medicamentos e VAA primárias

Nas vasculites primárias associadas ao ANCA geralmente há anticorpos ANCA que reconhecem apenas um antígeno-alvo, MPO ou PR3, e anticorpos contra múltiplos antígenos, especialmente antígenos diferentes da MPO e PR3, são frequentemente encontrados nas VVA induzidas por medicamentos¹. Os anticorpos anti-MPO (pANCA) dos doentes com VVA induzida pelo PTU têm maiores títulos e menor afinidade do que aqueles dos doentes com VVA primárias¹.

Quadro clínico

Manifestações clínicas

As lesões dermatológicas comuns a esse grupo são placas e nódulos purpúricos acrais (face, mamas, extremidades e orelhas) e gangrena digital. O padrão característico é a púrpura retiforme, ou seja, uma lesão equimótica com halo eritematoso, em geral, que sucede um livedo racemoso e evolui com necrose cutânea (Figuras 1 a 6). O exame anatomopatológico revela vasculite leucocitoclástica na derme superficial e profunda com IFD sem fluorescência específica. Geralmente ocorre associação com glomerulonefrite necrotizante e hemorragia pulmonar¹⁵⁻¹⁷.

A vasculite induzida por hidralazina associada ao ANCA com frequência é erroneamente diagnosticada como lúpus induzido por droga. Diferencia-se do lúpus por apresentar acometimento renal. Podem haver anticorpos



Figura 1 Púrpura retiforme com halo eritematoso no braço em vasculite pANCA positiva pelo propiltiouracil.



Figura 2 Outro exemplo de púrpura retiforme com halo eritematoso no braço em vasculite pANCA positiva pelo propiltiouracil.

anti-histonas e anti-DNA dupla hélice. Não há associação com o fenótipo de acetilador lento e não há serosite^{16,17}.

A vasculite induzida por minociclina associada ao ANCA apresenta livedo reticular e/ou nódulos subcutâneos nas extremidades associados a febre e artralgia. A maioria dos pacientes apresenta p-ANCA positivo ou anticorpos antimieloperoxidase. Os doentes geralmente não têm anticorpos anti-histona (diferentemente do lúpus induzido por droga)¹⁸. A mino-



Figura 3 Púrpura retiforme com acometimento malar e ponta nasal característica e frequente, simulando fenômeno de Lúcio (reação hansênica), em vasculite pANCA positiva pelo propiltiouracil. Observar o aumento da tireoide.



Figura 4 Lesões residuais de púrpura retiforme no braço com necrose, em vasculite pANCA positiva pelo propiltiouracil.

ciclina é conhecida por induzir reações imunes como doença do soro-símile, lúpus induzido por droga, hepatite autoimune, pneumonite eosinofílica e vasculite. A maioria dos casos de vasculite induzida pela minociclina ocorre após um longo tempo de uso da droga (> 2 anos), principalmente em doentes tratando acne. Essa associação deve ser lembrada particular-



Figura 5 Lesões residuais de púrpura retiforme com acometimento malar característico e frequente, simulando fenômeno de Lúcio (reação hansênica), em vasculite pANCA positiva pelo propiltiouracil.



Figura 6 Lesão ulcerada de púrpura retiforme no braço, em vasculite pANCA positiva pelo propiltiouracil.

mente nas vasculites em mulheres jovens que utilizam a droga e exibem manifestações clínicas autoimunes^{15,19-23}. Um grande estudo envolvendo 27.588 pacientes com acne demonstrou que doentes usando minociclina tinham um risco 8,5 vezes maior de desenvolver lúpus induzido por droga em relação aos controles^{24,25}. Além do lúpus, a minociclina tem sido associada com hepatite autoimune, vasculite, doença do soro-símile, pneumonia eosinofílica e síndrome de Sweet²⁴. A minociclina e a nitrofurantoína são aceitas como as drogas responsáveis por cerca de 90% das hepatites

autoimunes induzidas por droga²⁴. Até o ano de 2013 havia menos que 15 casos de vasculite induzida pela minociclina bem documentados e com biópsia confirmadora²⁴.

A minociclina tem uma estrutura básica de quatro anéis, de forma similar a outras tetraciclinas. No entanto, é a única tetraciclina que tem um grupo dimetilamina na posição sete que segue a formação do íon quinona iminium²⁴. A mieloperoxidase (e possivelmente a tireoideperoxidase) podem oxidar a minociclina (como ocorre com algumas outras drogas associadas a vasculite/lúpus induzido por droga, por exemplo a hidralazina e a procainamida) em metabólitos reativos, os quais por sua vez podem modificar a atividade da enzima-alvo, desencadeando a indução de pANCA (teoria da autorreatividade)²⁴. Por razões médico-legais, é prudente verificar a presença do FAN/ANCA antes do uso da minociclina, enquanto que o *British National Formulary* recomenda a cada 3 meses o monitoramento da função renal, da pigmentação e de sinais de LES nos doentes que usam minociclina por mais de 6 meses²⁴.

A vasculite de hipersensibilidade ao propiltiouracil (PTU) representa uma vasculite do tipo leucocitoclástica dos vasos dérmicos superficiais e profundos. Pode ocorrer com drogas antitireoidianas quimicamente relacionadas ao PTU. Demonstrou-se aumento da prevalência dos autoanticorpos ANCA (anti-MPO) em crianças com doença de Graves de 6,7% antes do tratamento para 64% após o tratamento. Contudo, nenhuma das crianças tinha vasculite manifesta. As manifestações variam desde febre e artralgia até síndrome pulmonar-renal. Nesse tipo de vasculite se apresentam achados reumatológicos como dores articulares acompanhadas de febre, mal-estar, perda de peso, nefrite, hepatite e pericardite, que fazem parte das reações lúpus-sí-miles induzidas pelo PTU. Esses achados podem ocorrer com lesões purpúricas e necróticas na pele, particularmente acrais e no pavilhão auricular, além de úlceras necróticas na cavidade oral e orofaringe. Após remoção do PTU ocorre resolução clínica da vasculite de hipersensibilidade, acompanhada de normalização dos exames laboratoriais¹⁶⁻¹⁸.

Certas drogas, particularmente a hidralazina e o propiltiouracil, podem desencadear o surgimento de ANCA (anti-MPO). Os pacientes com vasculite e altos títulos desses anticorpos devem ser questionados sobre o uso dessas drogas, e se utilizadas, deverão ser imediatamente descontinuadas¹⁵⁻¹⁷.

Nas VAA induzidas por medicamentos os rins são frequentemente os órgãos mais acometidos e as alterações renais são variadas, incluindo hematuria, proteinúria e elevação da creatinina¹. Hemorragia intra-alveolar é a manifestação pulmonar mais comum, com quadro clínico de tosse, dispneia e hemoptise¹. Alguns doentes podem ter apenas acometimento pulmonar com síndrome do desconforto respiratório agudo e pneumonia intersticial sem dano renal¹. Ao contrário das VVA primárias, as induzidas por medicamentos geralmente têm um curso mais suave e poucos doentes têm glomerulonefrite progressiva nas VVA induzidas pelo PTU¹.

Raramente podem ocorrer perda auditiva neurossensorial, pericardite, pioderma gangrenoso, vasculite do sistema nervoso central apresentando sintomas cognitivos e paquileptomeningite cerebral¹.

Anormalidades laboratoriais

Não há características laboratoriais específicas que distingam entre VAA induzidas por medicamentos daquelas primárias¹. A anemia é comum entre os doentes com VVA induzida pelo PTU¹. A velocidade de hemossedimentação parece se correlacionar com o diagnóstico da doença¹. Nos doentes com vasculite renal podemos encontrar hematuria e proteinúria. A atividade da doença pulmonar correlaciona-se pobremente com os sintomas pulmonares¹. A radiografia do tórax é uma ferramenta para monitorar a atividade da doença pulmonar e a tomografia computadorizada de alta resolução oferece uma imagem com maior sensibilidade¹. Os níveis séricos do ANCA não se correlacionam com a atividade da doença nas VAA induzidas por medicamentos¹. Após a retirada da droga ofensora, mesmo depois de imunossupressão terapêutica, o ANCA pode ainda permanecer positivo em pacientes com remissão clínica por um período de cerca de 5 anos, e além disso um aumento nos níveis séricos pode ocorrer sem qualquer recidiva clínica¹.

Histopatologia

A biópsia cutânea revela vasculite leucocitoclástica e necrose fibrinoide dos vasos sanguíneos. A biópsia renal é recomendada nos casos de vasculite renal para revelar a gravidade da doença e guiar o tratamento¹. A biópsia renal pode demonstrar uma vasculite pauci-imune necrotizante em crescente, porém não necessariamente isso sempre ocorre¹. O lavado bron-

coalveolar (BAL) e o exame broncoscópico podem ser úteis em doentes com acometimento pulmonar e demonstrar alveolite neutrofílica e macrófagos carregados de hemossiderina¹.

Diagnóstico

Uma vez que as VAA primárias estão associadas com alta morbidade e mortalidade, bem como potencial toxicidade, a identificação de potenciais causas reversíveis é muito importante¹. A incapacidade em se reconhecer a droga causal da VAA pode levar a dano orgânico fatal¹. Além disso, o diagnóstico de VAA induzida por medicamento é complicado por diversas razões, entre as quais: (i) muitas vezes os médicos não reconhecem o quadro clínico da vasculite como induzido por droga (diagnose inapropriada); (ii) duração variada e frequentemente prolongada entre o começo do uso do medicamento e o início dos sintomas da vasculite; e (iii) impossibilidade em muitos casos de avaliação laboratorial apropriada e testes invasivos¹. As biópsias são fortemente encorajadas para se firmar um diagnóstico de vasculite e determinar a gravidade da doença¹. Em 1994, a Conferência Consenso de Chapel Hill definiu VAA induzida por medicamento com os seguintes critérios: (i) os sinais e sintomas de vasculite são temporalmente relacionados ao uso da droga ofensora, e regredem com sua retirada; (ii) o ANCA no soro é positivo, especialmente aqueles com multiantigenicidade; e (iii) as condições médicas que mimetizam vasculites foram excluídas, especialmente infecções e malignidades, além de outros tipos definidos de vasculites¹.

Tratamento

Não há tratamento padronizado para as VV induzidas por medicamentos. O tratamento deve ser individualizado com base no acometimento de órgãos internos e/ou tegumentares e na sua gravidade, sendo que sempre o primeiro passo é a suspensão da droga ofensora¹. A Tabela 2 resume a abordagem desses doentes em termos terapêuticos.

A resolução dos sintomas com a retirada da droga geralmente ocorre em 1 a 4 semanas, exceto no caso de envolvimento de órgãos internos¹. O prognóstico geral das VAA induzidas por medicamentos é muito melhor que

Tabela 2 Estratégias terapêuticas para doentes com vasculites associadas ao ANCA induzidas por medicamento

Abordagem de acordo com acometimento		Esquema terapêutico
Manejo do agente causal: (1) Retirada da droga (2) Evitar reexposição (3) Considerar evitar medicamentos de classes similares		
Terapia individualizada	Sintomas não específicos	Retirada do agente causal, apenas
	Envolvimento de órgão interno	Corticosteroide oral (prednisona 1 mg/kg/dia) e/ou imunossupressor (micofenolatomofetil 1,5-2 g/dia ou ciclofosfamida 1-2 mg/kg por dia via oral)
	Envolvimento orgânico grave (glomerulonefrite necrotizante, glomerulonefrite necrotizante segmentar e focal, hemorragia alveolar difusa)	Metilprednisolona em pulsoterapia 7-15 mg/kg/dia, por 3 dias, seguida pela combinação de corticosteroide oral (prednisona 1 mg/kg/dia) e imunossupressor (micofenolatomofetil 1,5-2,0 g/dia ou ciclofosfamida 0,6-1,0 g/mês intravenosa ou 1-2 mg/kg por dia via oral)
	Hemorragia pulmonar maciça	Plasmaférese
Observações especiais	Curso de tempo curto com agente imunossupressor Manutenção a longo prazo pode não ser necessária Monitorar o ANCA Observar o surgimento de uma vasculite crônica subjacente	

o das VAA primárias¹. No entanto, doentes utilizando drogas causadoras de VAA devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento com esses agentes.

Vasculites ANCA positivas induzidas por drogas ilícitas (cocaína adulterada com levamisol)

Nos últimos anos, vários relatos têm sido publicados envolvendo um tipo peculiar de síndrome vasculítica com púrpura retiforme, frequentemente envolvendo os lobos das orelhas e a face, em associação com o uso de cocaína adulterada com levamisol²⁶. O levamisol é uma medicação anti-helmínica de uso antigo na medicina e tem uma capacidade bem documentada de induzir vasculite e dano trombótico²⁶. Uma plêiade de sinais e sintomas ocorre nesses doentes e compreende trombose da vasculatura cutânea, ocasional vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos da pele, bem como leucopenia, neutropenia, positividade no ANCA e anticorpos antifosfolípidos²⁶.

Segundo o Departamento de Justiça Norte-Americano, em torno de 70% da cocaína enviada aos EUA contém levamisol²⁷, e um estudo envolvendo 249 amostras toxicológicas de urina em hospital de 500 leitos em Denver (EUA) revelou que 78% das amostras continham levamisol, quando avaliadas pela cromatografia gasosa-espectrometria de massa²⁸.

Há muito tempo reconhece-se que a cocaína possa induzir vasculite cerebral, lesões vasculíticas do tipo púrpura de Henoch-Schonlein, necrose escrotal (em doente após 3 horas de fumar crack), vasculite tipo Churg-Strauss na pele e nos músculos, vasculite granulomatosa necrotizante nasal e vasculite de grandes vasos nas extremidades superiores²⁶.

Na literatura surgiu o termo “pseudovasculite induzida por cocaína”, empregado para designar o quadro clínico de alguns doentes com sintomas e sinais que mimetizam a granulomatose de Wegener, porém sem achados histopatológicos de verdadeira vasculite²⁹⁻³¹. Esses pacientes inclusive podem ter ANCA positivo e alguns propõem que a presença de elastase de neutrófilo humano ANCA (HNE-ANCA) seja positiva seguindo o abuso de cocaína²⁶.

Por outro lado, o levamisol foi introduzido no ano de 1966 como agente antiparasitário antes de seu reconhecimento como possuidor de propriedades antitumorais úteis no tratamento adjuvante do câncer de cólon,

melanoma e câncer da cabeça e pescoço²⁶. Há um certo tempo sabe-se da sua capacidade de induzir agranulocitose e estimular a produção de imunocomplexos circulantes causadores de vasculite, a qual, de forma característica, demonstra aspectos de vasculite leucocitoclástica com trombose microvascular (vasculopatia trombótica) ou trombose microvascular isolada^{26,32}. Em decorrência de seus frequentes e graves efeitos adversos, o FDA americano retirou a droga do mercado em 2000, porém ainda é usada na medicina veterinária²⁶. A partir de 2005 se detectou levamisol em cocaína vendida dentro dos EUA, provavelmente adicionado a ela pela sua aparência similar e pelas propriedades que potencializam os efeitos estimulantes da cocaína²⁶.

No final da década de 2010 surgiram vários relatos de pacientes, especialmente do sexo feminino, que apresentavam uma forma peculiar de lesões de púrpura retiforme de gravidade variada, frequentemente localizadas nas orelhas, regiões malares, no nariz e nas extremidades, no contexto de uso corrente ou recente de cocaína (Tabela 3)²⁶. Cerca de 88% desses pacientes apresentaram pANCA ou c-ANCA, frequentemente PR3-ANCA, MPO-ANCA e HNE-ANCA²⁶. Muitos doentes apresentaram elevação de VHS, PCR, d-dímeros e TTPA prolongado²⁶. Muitos referiam que as lesões apresentavam resolução espontânea e recorriam ao usar cocaína novamente, enquanto outros só melhoraram com o uso de corticosteroides²⁶.

Referências bibliográficas

1. Gao Y, Zhao M-H. Review article: drug-induced anti-neutrophilcytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology*. 2009;14:33-41.
2. Gruchalla R. Advances in allergic diseases: An update for the new millennium. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:s637-44.
3. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum*. 2000;43:405-13.
4. Bilu Martin D, Deng A, Gaspari A, Pearson F. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a patient with Graves' disease treated with methimazole. *Skinmed*. 2006;5:302-5.
5. Calañas-Contiente A, Espinosa M, Manzano-García G, Santamaría R, Lopez-Rubio F, Aljama P. Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy. *Thyroid*. 2005;15:286-8.
6. Hachicha M, Kammoun T, Ben Romdhane W et al. [Vasculitis with renal involvement and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in a child receiving benzylthiouracil.] *Nephrol. Ther*. 2007;3:147-51.

Tabela 3 Casos de púrpura retiforme e vasculite associada ao uso de cocaína adulterada com levamisol

Autor	Idade (anos)	Gênero	Distribuição das lesões	Neutropenia	Autoanticorpos	Tratamento e desfecho
Chung et al. ³³	46	F	Orelhas, áreas malares, extremidades superiores e inferiores	Não	MPO- e PR3-ANCA+, anticardiolipina IgM+	Corticosteroides (melhora)
	57	F	Orelhas, áreas malares	Sim	MPO- e PR3-ANCA+, anticardiolipina IgM+	Antibiótico intravenoso e filgrastim (melhora)
	46	F	Orelhas, áreas malares, extremidades e tronco	Sim	pANCA+, cANCA+, anticardiolipina IgM+	Metilprednisolona (melhora)
	22	F	Orelhas, áreas malares, nariz, nádegas e coxas	Sim	pANCA+, anticardiolipina IgM+	Metilprednisolona (melhora)
	37	M	Orelhas	Não	pANCA+, ↑ CRP, VHS, d-dímero, FAN+	Suporte
	50	M	Orelhas, extremidades e tronco	Não	pANCA+, ↑ CRP, ↑ VHS, D-dímero, TTPA prolongado; FAN+	Antibióticos (melhora)
Farhat et al. ³⁴	43	F	Extremidades inferiores	Dado não disponível	pANCA+	Controle da dor
	41	F	Coxas, nádegas, tronco, nariz e extremidades superiores	Dado não disponível	pANCA+, anticardiolipina IgM+	Dado não disponível
Buchanan et al. ³⁵		M	Orelhas	Sim		Tratamento de suporte
Walsh et al. ³⁶	39	F	Tronco e pernas	Dado não disponível	HNE-ANCA+, pANCA+, cANCA+, FAN+	Dado não disponível
	49	F	Tronco e pernas	Sim	HNE-ANCA+, pANCA+, cANCA+, FAN+, ↑ VHS	Dado não disponível

continua

Tabela 3 Casos de púrpura retiforme e vasculite associada ao uso de cocaína adulterada com levamisol (Continuação)

Waller et al. ³⁷	38	F	Orelhas, malaras, mama direita, extremidades superiores e inferiores	Sim	PR3-ANCA+, anticoagulante lúpico+	Dado não disponível
	43	F	Extremidades inferiores e orelhas, braços e coxas	Sim	MPO-ANCA+, TTPA prolongado, anti-dsDNA+, anticoagulante lúpico+, anticardiolipina IgM+	Dado não disponível
Lung et al. ³⁸	44	F	Extremidades inferiores, abdome e face	Sim	Dado não disponível	Dado não disponível
Ullrich et al. ³⁹	45	M	Extremidades e orelhas	Sim	pANCA+, cANCA+, anticardiolipina IgM+	Prednisona (com alguma melhora)
	49	F	Tronco e extremidades	Sim	cANCA+, PR3-ANCA+	Conservador
	27	F	Extremidades inferiores	Sim	pANCA+, PR3- e MPO-ANCA+	Prednisona (melhora)
	29	F	Pé esquerdo e orelhas	Não	pANCA+, PR3- e MPO-ANCA+, anticardiolipina IgM+	Prednisona (melhora)
	55	F	Face, tronco e extremidades	Não	pANCA+, PR3- e MPO-ANCA+, anticardiolipina IgM+, antitireoglobulina e antiperoxidase+	Esteroides e ciclofosfamida (melhora)
Fthenakis e Klein ⁴⁰	48	F	Face, abdome e pernas	Não	FAN+, leve redução da proteína C e S	Remissão espontânea e recidiva
Bradford et al. ⁴¹	57	F	Malar e orelhas	Sim	pANCA+, anticardiolipina IgM+	Filgrastim
	22	F	Face, orelhas, pernas, coxas e nádegas	Sim	pANCA+, anticardiolipina IgM+	Esteroides (resolução)
Muirhead e Eide ⁴²	54	F	Face, orelhas, mamas e extremidades	Sim	pANCA+, cANCA+	Esteroides e debridamento
Han et al. ⁴³	52	F	Braços, pernas, nariz, malaras e orelhas	Sim	pANCA+, PR3-ANCA+, anticardiolipina IgM+	Esteroides e dalteparina (melhora)
Geller et al. ⁴⁴	50	F	Braços, pernas, dorso superior, malaras e orelhas	Sim	pANCA+, anticardiolipina IgM+	Dado não disponível

7. Ziolkowska M, Maslinski W. Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:267-73.
8. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1400-6.
9. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tumour necrosis factor alpha blockade and the risk of vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1534-5.
10. Simms R, Kipgen D, Dahill S, Marshall D, Rodger RS. ANCA associated renal vasculitis following anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:e11-14.
11. Dunphy J, Oliver M, Rands AL, Lovell CR, McHugh NJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and HLA class II alleles in minocycline-induced lupus-like syndrome. *Br J Dermatol*. 2000;142:461-7.
12. Mor A, Pillinger MH, Wortmann RL, Mitnick HJ. Drug-induced arthritic and connective tissue disorders. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:249-64.
13. Gao Y, Zhao MH, Guo XH, Xin G, Gao Y, Wang HY. The prevalence and target antigens of anti-thyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in chinese patients with hyperthyroidism. *Endocr Res*. 2004;30:205-13.
14. Roitberg-Tambur A, Witt CS, Friedmann A, et al. Comparative analysis of HLA polymorphism at the serologic and molecular level in Moroccan and Ashkenazi Jews. *Tissue Antigens*. 1995;46:104-10.
15. Yu F, Zhao MH, Zhang YK, Zhang Y, Wang HY. Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in patients with propylthiouracil (PTU)-induced ANCA positive vasculitis are associated with disease activity. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:569-74.
16. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet*. 1993;342:651-2.
17. Merkel PA. Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:45-50.
18. Chastain MA, Russo GG, Boh EE, Chastain JB, Falabella A, Millikan LE. Propylthiouracil hypersensitivity: Report of two patients with vasculitis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:757-64.
19. Schaffer JV, Davidson DM, McNiff JM, Bologna JL. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody-positive cutaneous polyarteritis nodosa associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:198-206.
20. Schrodt BJ, Kulp-Shorten CL, Callen JP. Necrotizing vasculitis of the skin and uterine cervix associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *South Med J*. 1999;92:502-4.
21. Schrodt BJ, Callen JP. Polyarteritis nodosa attributable to minocycline treatment for acne vulgaris. *Pediatrics*. 1999;103:503-4.
22. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and pANCA. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:769-71.
23. Elkayam O, Levartovsky D, Brautbar C, Yaron M, Burke M, Vardinon N, et al. Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena. *Am J Med*. 1998;105:484-7.
24. Lenert P, Icardi M, Dahmouch L. ANA (+) ANCA (+) systemic vasculitis associated with the use of minocycline: Case-based review. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1099-106.
25. Tturkenboom MC, Meier CR, Jick H, Tricker BH. Minocycline and lupus-like syndrome in acne patients. *Arch Intern Med*. 1999;159:493-7.

26. Hagen JW, Magro CM, Crowson AN. Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*. 2012;30:695-730.
27. Drug Intelligence Brief. Cocaine containing levamisole adversely affecting drug users in the United States [DEA-10001-levamisole]. Washington, DC: Drug Enforcement Administration, Intelligence Production Unit, United States Department of Justice; 2010.
28. Buchanan JA, Heard K, Burbach C, et al. Prevalence of levamisole in urine toxicology screens positive for cocaine in an inner-city hospital. *JAMA*. 2011;305(16):1657-8.
29. Armstrong M Jr, Shikani AH. Nasal septal necrosis mimicking Wegener's granulomatosis in a cocaine abuser. *Ear Nose Throat J*. 1996;75(9):623-6.
30. Rachapalli SM, Kiely PD. Cocaine-induced midline destructive lesions mimicking ENT-limited Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(6):477-80.
31. Rowshani AT, Schot LJ, ten Berge IJ. c-ANCA as a serological pitfall. *Lancet*. 2004;363(9411):782.
32. Amery WK, Bruynseels JP. Levamisole, the story and the lessons. *Int J Immunopharmacol*. 1992;14(3):481-6.
33. Chung C, Tumeh PC, Birnbaum R, et al. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia: A potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):722-5.
34. Farhat EK, Muirhead TT, Chaffins ML, et al. Levamisole-induced cutaneous necrosis mimicking coagulopathy. *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1320-1.
35. Buchanan JA, Vogel JA, Eberhardt AM. Levamisole-induced occlusive necrotizing vasculitis of the ears after use of cocaine contaminated with levamisole. *J Med Toxicol*. 2011;7(1):83-4.
36. Walsh NM, Green PJ, Burlingame RW, et al. Cocaine-related retiform purpura: Evidence to incriminate the adulterant, levamisole. *J Cutan Pathol*. 2010;37(12):1212-9.
37. Waller JM, Feramisco JD, Alberta-Wszolek L, et al. Cocaine-associated retiform purpura and neutropenia: Is levamisole the culprit? *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):530-5.
38. Lung D, Lynch K, Agrawal S, et al. Images in emergency medicine. Adult female with rash on lower extremities. Vasculopathic purpura and neutropenia caused by levamisole-contaminated cocaine. *Ann Emerg Med*. 2011;57(3):307, 311.
39. Ullrich K, Koval R, Koval E, et al. Five consecutive cases of a cutaneous vasculopathy in users of levamisole-adulterated cocaine. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4):193-6.
40. Fthenakis A, Klein PA. Retiform purpura in a patient with a history of cocaine use. *Dermatol Online J*. 2011;17(4):12.
41. Bradford M, Rosenberg B, Moreno J, et al. Bilateral necrosis of earlobes and cheeks: Another complication of cocaine contaminated with levamisole. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):758-9.
42. Muirhead TT, Eide MJ. Images in clinical medicine. Toxic effects of levamisole in a cocaine user. *N Engl J Med*. 2011;364(24):e52.
43. Han C, Sreenivasan G, Dutz JP. Reversible retiform purpura: A sign of cocaine use. *CMAJ*. 2011;183(9):E597-600.
44. Geller L, Whang TB, Mercer SE, et al. Retiform purpura: A new stigmata of illicit drug use? *Dermatol Online J*. 2011;17(2):7.

Doença do soro e reações doença do soro-símile (RDSS)

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Em 1905, von Piquet e Shick descreveram a doença do soro em crianças tratadas com soro de cavalo contendo antitoxina diftérica¹. Mais recentemente, a doença do soro tem sido observada em pacientes tratados com globulinas antitimócitos de cavalo ou vacinas de coelho com anticélulas diploides humanas. Constitui uma reação de hipersensibilidade do tipo III, mediada por imunocomplexos depositados nas paredes dos vasos, ativação do complemento e recrutamento de granulócitos¹. Apresenta manifestações cutâneas particulares¹. Tipicamente, ocorre um eritema na porção lateral dos dedos das mãos e pés e nas mãos, antes de uma erupção mais disseminada que frequentemente é morbiliforme (dois terços dos pacientes) e, por vezes, urticariforme¹. A urticária é raramente vista isolada. Em metade dos casos há envolvimento visceral. São achados clínicos comuns: febre, erupção cutânea, sintomas constitucionais, artrite e artralguas¹.

A doença se inicia cerca de 8 a 14 dias após a exposição inicial à proteína estranha. As drogas relacionadas com esse tipo de manifestação são os soros heterólogos e as vacinas¹. Nesses casos, de doença do soro verdadeira, o acometimento sistêmico pode ocorrer.

As frações C3 e C4 do complemento encontram-se acentuadamente diminuídas na doença do soro, enquanto que se encontram geralmente normais na doença do soro-símile¹.

A retirada da droga, aliada ao uso dos corticosteroides sistêmicos, constitui o tratamento da doença, além do uso de anti-histamínicos para alí-

vio sintomático do prurido, se presente¹. Observação cuidadosa da evolução do acometimento sistêmico do paciente é imperiosa¹.

A doença do soro-símile ou reações à doença do soro-símile (RDSS), embora raras na prática clínica, podem ocorrer após o uso de várias medicações². Podem ser causadas por penicilinas, minociclina, rifampicina, cefprozil, cefaclor, cefprozil, cefazolin, cefuroxime, ceftriaxona, propanolol, mesalamina, ciprofloxacina, meropenem, clopidogrel, claritromicina, efalizumab, infliximab, rituximab, bupropiona, fenilbutasona, griseofulvina, fluoxetina, vacina para influenza inativada trivalente e estreptoquinase^{1,2}. A RDSS pode causar quadro clínico de febre, erupção cutânea e inflamação articular, porém geralmente de forma diferente da doença do soro clássica, não apresentando linfadenopatia generalizada ou evidência de vasculite sistêmica, tal como glomerulonefrite². Geralmente os níveis de imunocomplexos circulantes e do complemento são normais².

Os sintomas da RDSS desencadeada por medicamento geralmente surgem após 2 a 4 semanas do início do tratamento³. A RDSS é aguda e geralmente autolimitada³. Eventualmente, nas reações mais intensas, além da retirada da droga ofensora, pode ser necessário o uso de corticosteroides por via oral ou intravenosa³. A droga ofensora deve ser afastada do doente permanentemente³.

Referências bibliográficas

1. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – parte II. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):587-601.
2. Brucculeri M, Charlton M, Serur D. Serum sickness-like reaction associated with cefazolin. *BMC Clin Pharmacol*. 2006;6:3.
3. Ashraf-Benson S, Wall GC, Veach LA. Serum sickness-like reaction associated with efalizumab. *Ann Pharmacother*. 2009;43(2):383-6.

Angioedema e anafilaxia induzidos por drogas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Angioedema é definido como o edema da derme profunda ou do tecido subcutâneo e/ou das mucosas, que geralmente dura de 1 a 3 dias, em oposição à urticária, que representa o edema da derme superficial e tem duração de horas a no máximo 2 dias naquele local¹.

O angioedema pode ser decorrente de vários fatores e causas, tais como alimentos, medicamentos, infecção e fatores genéticos, podendo ser mediado por mecanismos diversos¹.

O angioedema induzido por droga (medicamentoso) (AID) é resultado de uma variedade extensa de fármacos incluindo vacinas, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II, antibióticos, radiocontrastes, inibidores da bomba de prótons, estatinas, agentes fibrinolíticos, estrógenos, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e drogas psicoativas (inibidores da receptação da serotonina – SSRI)².

O AID, tal como outras reações adversas medicamentosas tegumentares, frequentemente é relacionado ao uso de antibióticos betalactâmicos e AINH¹. O AID está associado à urticária em cerca de 50% dos doentes e pode ser complicado ou fazer parte de uma condição potencialmente fatal, que é a anafilaxia¹.

Embora a associação de angioedema e/ou urticária com sintomas sistêmicos como hipotensão seja típica de reações mediadas pela IgE e intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS), algumas drogas, como os IECA, induzem angioedema isolado via mecanismo dependente das cininas, o qual é es-

pecífico para o angioedema, mas não causa urticária¹. Atualmente acredita-se em um impacto importante dos IECA na origem de casos de angioedema associados com obstrução de vias aéreas superiores com risco à vida¹.

Dados atuais revelaram que a bradicinina exerce uma função central na maioria das formas de angioedema não alérgico sem urticária, enquanto que a histamina atua como o principal mediador biológico do angioedema alérgico¹. Isso tem um significativo impacto nas estratégias terapêuticas, uma vez que o uso de anti-histamínicos e corticosteroides será efetivo apenas nas formas alérgicas de angioedema¹.

Quadro clínico geral do angioedema

O angioedema é um evento caracterizado pelo edema abrupto da pele ou das mucosas, ou ambas, incluindo o trato respiratório superior e camadas do epitélio intestinal¹. O angioedema pode ser solitário ou com lesões múltiplas, regredindo sem sequelas após 24 a 72 horas¹. A lesão é constituída por um edema não depressível, eritematoso ou da cor da própria pele, com predileção por áreas onde a pele é mais distensível (especialmente a face e genitais) (Figuras 1 e 2)¹. O calor local e a dor são sintomas proeminentes e raramente há prurido¹.

O edema do trato respiratório pode conduzir a asfixia, enquanto no trato gastrointestinal pode causar dor abdominal violenta, vômito e/ou diar-



Figura 1 Angioedema do lábio superior recorrente em doente usando enalapril.



Figura 2 Angioedema dos lábios recorrente em doente usando ácido acetilsalicílico.

reia¹. Esses sintomas ocorrem especialmente na forma de angioedema hereditário pela deficiência do inibidor da C1 esterase¹. O acometimento do trato respiratório pode ser fatal¹.

O AID com AINH ocorre dentro de minutos ou em poucas horas da exposição à droga, ingerida, injetada ou topicamente aplicada¹.

Classificação geral do angioedema

O angioedema, segundo o *guideline* japonês³, pode ser classificado em três formas: (i) angioedema idiopático; (ii) angioedema induzido por fator extrínseco; (iii) angioedema com deficiência / disfunção do inibidor da C1 esterase (C1-INH) (Tabela 1).

Tabela 1 Classificação do angioedema segundo consenso japonês

Classificação	Fisiopatogenia		Concomitância com urticária
Angioedema idiopático	Desconhecido		Sim ou não
Angioedema induzido por fatores extrínsecos (venenos, alimentos, patógenos, animais, drogas, látex, etc.)	Alérgico (IgE-mediado)		Sim ou não
	Não alérgico (não mediado pela IgE)	Interferência no metabolismo do ácido araquidônico	Sim ou não
		Cinina-dependente	Não
		Outros	Sim ou não
Angioedema com deficiência/ disfunção do inibidor da C1 esterase (C1-INH)	Cinina-dependente	Hereditário	Não
		Adquirido	Não

Classificação do angioedema induzido por droga (AID)

Pode ser classificado de acordo com seus mecanismos fisiopatogênicos (Tabela 2).

As reações de hipersensibilidade aos antibióticos betalactâmicos constituem as reações alérgicas mais frequentes, as quais são IgE-mediadas⁴. Outras drogas podem causar angioedema mediado pela IgE, sendo elas os meios de contraste iodados, agentes bloqueadores neuromusculares, pirazolonas e quinolonas¹.

As reações adversas ao AAS e aos AINH representam um outro grupo importante causador de angioedema medicamentoso¹. O angioedema induzido por AINH geralmente é não alérgico, no qual a inibição da ciclo-oxigenase resulta em alterações importantes no metabolismo do ácido araquidônico, tal como a produção exagerada de cistenil leucotrienos¹. Embora eles possam ser responsáveis por reações alérgicas imediatas ou tardias, em um pequeno subtipo de doentes, em geral a pirazolonas, os AINH são desencadeadores frequentes de reações não alérgicas, chamadas de intolerância¹.

Além dos AINH, as drogas mais relevantes como desencadeantes de angioedema são os betalactâmicos e os IECA (estes últimos em geral podendo ser acompanhados de obstrução de vias aéreas superiores)¹. As reações ao IECA se devem à inibição da degradação da bradicinina, causando angioedema, porém não urticária¹.

Dentro do armamentário terapêutico surgido mais recentemente várias drogas têm provocado angioedema com incidência maior que 1%, incluindo rituximab (anticorpo monoclonal quimérico contra a proteína CD20), alteplase (ativador do plasminogênio tecidual recombinante), fluoxetina (inibidor seletivo da receptação da serotonina – SSRI), laronidase (droga

Tabela 2 Classificação do angioedema induzido por droga com base na sua fisiopatogenia

Classe	Mecanismo	Droga representante
Imunológico	IgE-mediado	Penicilinas e cefalosporinas
	Formação de imunocomplexos e ativação do complemento	Penicilinas e antissoros terapêuticos
Não imunológico (farmacológico)	Intolerância aos AINH	AAS e AINH
	Cinina-dependente	IECA
	Degranulação direta dos mastócitos	Opiáceos

para mucopolissacaridose tipo I), lepirudina (hirudina recombinante, anti-coagulante que atua como inibidor direto da trombina) e tacrolimo, porém sem mecanismos de indução do angioedema ainda elucidados^{1,5}.

Angioedema induzido por droga (AID) sem urticária

Pode ser causado por reação alérgica mediada pela IgE, porém com a maioria das drogas ainda sem mecanismos fisiopatogênicos elucidados neste tipo de angioedema¹. As várias drogas que conhecidamente podem induzir angioedema sem urticária e refratário ao tratamento anti-histamínico estão listadas na Tabela 3.

Os IECA são as drogas mais representativas deste tipo de angioedema¹. No entanto, outras drogas podem causá-lo, como metoprolol, antagonistas dos canais de cálcio, amiodarona, risperidona e paroxetina¹.

Angioedema induzido por anti-inflamatórios não hormonais

Os AINH podem causar reações alérgicas e não alérgicas, que incluem seis tipos distintos de doentes, segundo Stevenson et al.⁶ (Tabela 4).

O angioedema como resultado de exposição a AINH geralmente é uma reação não alérgica, comumente denominada “intolerância”¹. No entanto, as reações não alérgicas aos AINH lembram um pouco os angioedemas alérgicos, sendo denominadas “pseudoalérgicas”¹. O AAS e os AINH podem produzir sintomas clínicos em 20 a 40% dos casos de urticária/ angio-

Tabela 3 Drogas associadas com angioedema sem urticária¹

Efeito farmacológico	Drogas	Mecanismos do angioedema
Inibidores da enzima conver-sora da angiotensina (IECA)	Captopril, enalapril, lisinopril, etc.	Inibição da degradação das cininas
Antagonistas do receptor tipo 1 da angiotensina II (bloqueadores do receptor da angiotensina II)	Candersatan, valsartana, losartana, olmesartana, etc.	Desconhecido
Anti-inflamatórios não hormonais (AINH)	AAS, diclofenaco, ibuprofeno, etc.	Interferência no metabolismo do ácido araquidônico
Agentes fibrinolíticos	Ativador do plasminogênio, estreptoquinase	Aumento da produção de bradicinina
Estrógeno	Anticonceptivos combinados	Deficiência do inibidor da C1 esterase?

Tabela 4 Reações possíveis induzidas por anti-inflamatórios não hormonais

Tipo de reação alérgica/ não alérgica	Mecanismo suspeito	Desordem subjacente	Reatividade cruzada/ reação na primeira exposição
Asma e rinite exacerbadas por AINH	Não alérgico	Asma/rinite/ polipose nasal	Sim
Urticária/angioedema exacerbados por AINH	Não alérgico	Urticária crônica	Sim
Urticária/angioedema relacionados a um único AINH	Alérgico (IgE-mediado)	Nenhum	Não
Urticária/angioedema agudos por múltiplos AINH	Não alérgico	Nenhum	Sim
Anafilaxia causada por um único AINH	Alérgico (IgE-mediado)	Nenhum	Não
Reação respiratória/ cutânea mista por um ou mais AINH	Não alérgico ou alérgico (IgE-mediado)	Asma/rinite/ polipose ou nenhum	Sim ou não

edema crônico idiopático, e o AAS na urticária crônica pode ser dependente de doses maiores e no período em que a doença está mais ativa⁷. A asma por AAS é o correspondente à urticária/angioedema por AINH, mas ambos raramente coexistem¹. A prevalência de intolerância a ASS e AINH na população geral gira em torno de 0,3 a 0,9%¹. O AAS e o ibuprofeno parecem ser os mais frequentes causadores de angioedema induzido por AINH¹.

Estudos recentes sugerem que a presença de HLA-DRB1*1302 e HLA-DQB1*0609, além do polimorfismo dos promotores ALOX5 (que codificam a 5-lipooxigenase) e do receptor FcεRIα possam contribuir para a patogênese de urticária/angioedema induzidos pelo AAS⁸.

O mecanismo não alérgico proposto para o angioedema induzido pelos AINH é o que envolve a via comum da ciclo-oxigenase (COX)¹. Os AINH não seletivos interferem no metabolismo do ácido araquidônico por meio da inibição da COX-1 constitucional e da via COX-2 indutível, direcionando a cascata para a via da lipo-oxigenase, produzindo excessivamente cistenil leucotrienos (LT), incluindo LTC₄, D₄ e E₄ (Figura 3). Há uma redução na produção da PGE₂, a qual inibe a degranulação dos mastócitos e pode ter também um papel na inibição direta da produção dos cistenil leucotrienos¹. Assim, os mastócitos são provavelmente o principal alvo celular dessas reações¹.

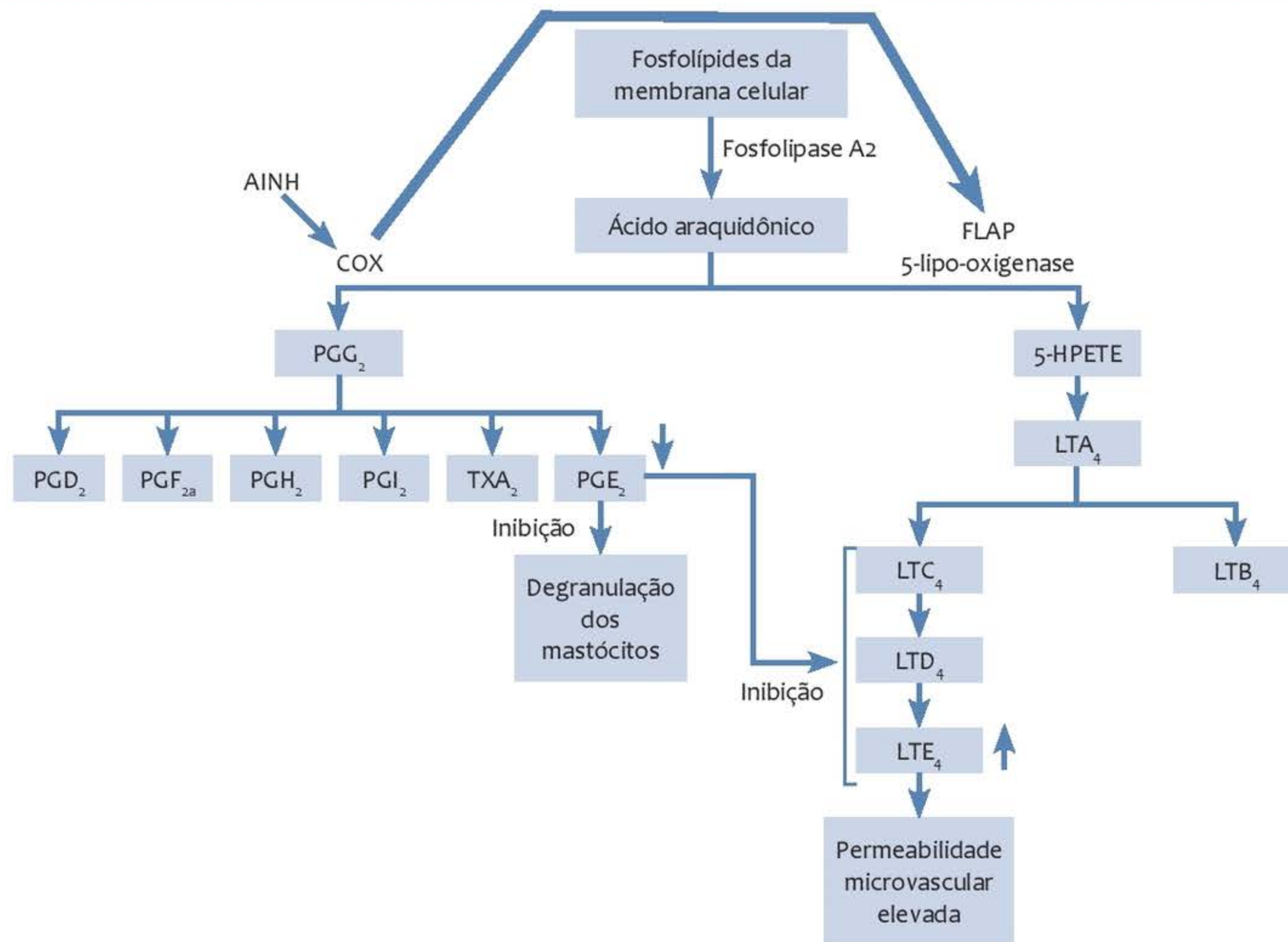


Figura 3 Efeitos dos anti-inflamatórios não hormonais sobre o metabolismo do ácido araquidônico.

Como este mecanismo ocorre por via farmacológica e não imunológica, muitos indivíduos intolerantes aos AINH reagem a múltiplos AINH que são estrutural e quimicamente não relacionados e frequentemente já na primeira exposição¹.

Alternativas no angioedema induzido por anti-inflamatórios não hormonais

Pessoas com intolerância cruzada são frequentemente intolerantes ao AAS e a outros fortes inibidores da COX-1 e, em alguns casos, também a inibidores fracos como o meloxicam e o paracetamol⁹⁻¹¹. O paracetamol (acetaminofen) geralmente é tolerado, mesmo por doentes sensíveis ao AAS, muito provavelmente pela sua fraca ação inibidora da COX-1¹. A classificação dos mais importantes AINH de acordo com sua ação inibidora nas isoenzimas COX está na Tabela 5.

Os novos inibidores seletivos da COX2 (coxibs) parecem ser alternativas seguras nos doentes com urticária e/ou angioedema induzidos pelos

Tabela 5 Classificação dos mais importantes AINH de acordo com sua ação inibidora nas isoenzimas COX

Seletividade do efeito inibidor sobre isoenzimas COX (ciclo-oxigenase)	Anti-inflamatórios não hormonais (AINH)	
	Classe	Exemplo
Inibidores da COX1 e COX2	Salicilatos	AAS, difunisal, salsalato
	Oxicams	Piroxicam
	Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno, naproxeno, loxoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno
	Ácidos arilacéticos	Indometacina, diclofenaco, etodolaco, sulindac, tolmetin
	Fenamatos	Ácido mefenâmico, meclofenamato
	Pirropirrole	Ketorolac
	Pirazolonas	Fenilbutasona, oxifenbutasona, feprazone, noramidopirina
Inibidores fracos da COX1 e COX2	Paracetamol	
Inibidores preferenciais da COX2	Meloxicam, nimesulida	
Inibidores seletivos da COX2	COXIBS	Celocoxib, etoricoxib, rofecoxib

AINH¹². Entretanto, a segurança dos inibidores seletivos da COX2 ainda é controversa¹. Alguns estudos verificaram que 0,2 a 3% dos doentes com intolerância cruzada aos AINH têm sintomas cutâneos com o uso de inibidores seletivos da COX2¹³⁻¹⁵. Pacientes intolerantes aos AINH, que também são intolerantes ao paracetamol, têm grande chance de ter sintomas também com o uso de inibidores seletivos da COX2¹.

Angioedema relacionado aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

O angioedema induzido por IECA (AIIECA) não está associado à urticária¹. Embora o angioedema por IECA possa ocorrer já na primeira semana do uso dessa medicação, alguns pacientes os utilizam por meses ou anos sem qualquer problema, antes que o angioedema se desenvolva^{1,17}. A sua administração continuada pode levar a crises cada vez mais graves¹⁸. O AIIECA ocorre entre 0,1 e 0,7% dos pacientes que recebem os IECA, podendo acometer cerca de 1 a cada 2.500 pacientes na primeira semana do seu uso^{17,18}. A mortalidade geral pode alcançar 0,1% dos casos¹.

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do AIIECA podem ser listados: etnia negra, gênero feminino, história pregressa de angioedema hereditário, história de erupção por droga prévia, tabagismo, idade superior a 65 anos, alergias sazonais, início recente do uso de IECA (primeira semana), obesidade, cirurgia ou trauma das vias aéreas superiores, apneia do sono e imunossupressão em receptores de transplante cardíaco ou renal¹⁹⁻²¹.

As manifestações clínicas nos doentes com AIIECA são similares às do angioedema por deficiência da CI esterase, porém no AIIECA o edema é mais localizado na cabeça e no pescoço (face, boca, língua, lábios, faringe e laringe), enquanto que edema intestinal e genital doloroso são mais raros¹. Alguns doentes com AIIECA podem ter defeito parcial do inibidor da C1 esterase (C1INH)²². Assim, pode haver coexistência das duas condições.

Alguns doentes podem experimentar o AIIECA anos após o uso dessas medicações (intervalo variando entre poucas horas a 8 anos após introdução), bem como aparecer semanas após a descontinuação da droga²³. Edema grave das vias aéreas superiores está presente em cerca de 40% dos doentes com AIECA e pode ser resistente ao tratamento e mesmo fatal^{1,16,24}.

A fisiopatogenia do angioedema induzido por IECA está relacionado à diminuição da degradação da bradicinina, a qual potencialmente dilata vasos sanguíneos, mediando a inflamação, o aumento da permeabilidade capilar e ativando receptores nociceptivos¹. Também sabemos que a enzima conversora da angiotensina (ECA), conhecida como cininase II, não só atua na angiotensina I, mas também é um dos principais inativadores da bradicinina (Figura 4). Assim, a inibição farmacológica da ECA determina aumento nos níveis da bradicinina¹. Altos níveis de bradicinina podem ser aferidos no plasma durante o episódio de angioedema agudo^{1,25}. A degradação da bradicinina é bloqueada em todos os doentes em uso de IECA, porém o angioedema ocorre apenas em uma pequena proporção dos doentes que os utilizam, assim, é provável que outros fatores que bloqueiam a degradação da bradicinina estejam envolvidos neste tipo de angioedema¹.

Foi detectado um polimorfismo genético do gene XPNPEP2 (variante -2399 A), um gene que codifica a aminopeptidase P (APP), o que determina uma atividade reduzida da APP e uma maior incidência de angioedema por IECA²⁶. Atualmente reconhecemos que a bradicinina é degradada primariamente pela ECA, porém durante a inativação da ECA, outras enzimas incluindo a APP, a cininase I (carboxipeptidase N) e a endopeptidase (NEP24.11) assumem o papel principal de degradar a bradicinina¹. O gene que codifica a APP é ligado ao X, e o AIIECA é mais comum entre as mulheres que entre os homens²⁶.

No tratamento do AIIECA, além da retirada da droga, alguns pontos devem ser observados¹: (1) frequentemente se empregam drogas antialérgicas e anti-inflamatórias como corticosteroides, porém elas parecem ser inefetivas; (2) o angioedema (edema) remite em geral em cerca de 72 horas com ou sem tratamento; (3) alguns doentes necessitam ser entubados ou até mesmo sofrer traqueostomia para impedir a obstrução completa das vias aéreas superiores²⁷. Weber et al.²⁸ propuseram o uso do icatibant, um inibidor da bradicinina, como uma nova forma de tratamento para o AIIECA.

Todos os IECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, inidapril, benazepril, trandolapril e perindopril) podem causar AIIECA com a mesma propriedade e desse modo um não deve ser substituído pelo outro neste contexto¹. Os antagonistas dos receptores tipo 1 da angiotensina II, também conhecidos como bloqueadores do receptor da angiotensina (ARB) ou AT-1 bloqueadores, parecem ser seguros em doentes com histórico de AIIECA, uma vez que os ARB bloqueiam a angiotensina II no nível do seu receptor, e teo-

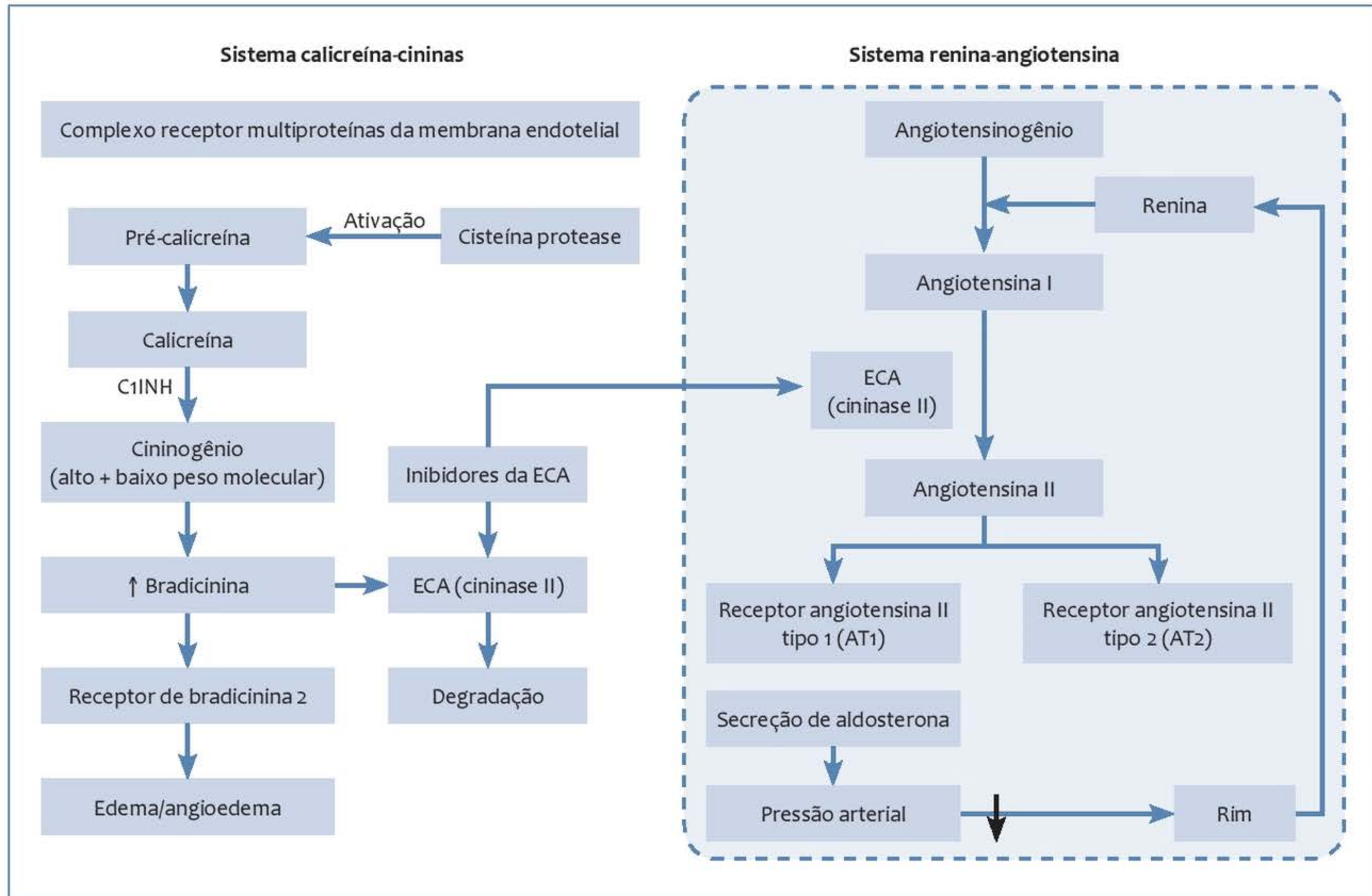


Figura 4 Mecanismos do angioedema associado a bradicinina como resultado do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).

ricamente não têm efeito na ruptura da inibição da bradicinina¹. A incidência de angioedema entre doentes que usam os ARB é menor do que nos que utilizam IECA, respectivamente 0,1% contra 0,3%^{1,29}. De acordo com Malde et al.,³⁰ apenas 8% dos doentes com angioedema por IECA previamente tiveram angioedema com ARB. Assim, no cômputo geral os ARB *não devem ser considerados alternativas seguras* em doentes com história de AIECA^{1,31}.

Diagnóstico do angioedema induzido por droga

Em primeiro lugar, se faz necessária uma história adequada do doente levantando pontos como: frequência da ocorrência dos episódios, angioedema prévio com ou sem a mesma história familiar, alergias conhecidas e outras doenças, medicações e possíveis cofatores desencadeadores, como exercício físico, consumo de álcool, exposição a AINH e infecções¹.

Em segundo lugar, uma predisposição geral à anafilaxia decorrente de mastocitose ou predisposição congênita a angioedema devido à deficiência do complemento deve ser sempre excluída¹.

Finalmente, hipersensibilidade prévia alimentar desconhecida também deve ser excluída¹. Recentemente, o número de pacientes com anafilaxia induzida por exercício dependente de trigo após sensibilização a hidrolisados da proteína do trigo (HWP) tem aumentado dramaticamente no Japão, em doentes usando sabonete contendo os HWP através da pele e mucosas^{32,33}. A principal manifestação da alergia ao trigo por sensibilização via cutânea e/ou mucosa às HWP é o edema da face, e em especial o palpebral¹.

A alergia alimentar em adultos é frequentemente exacerbada por cofatores, como exercício e uso de AINH, no caso de angioedema esporádico recorrente, e a causa relevante deve ser identificada entre alimentos, drogas e exercício por meio de exames^{1,34}.

Após o exame físico, a fim de se excluir possíveis fatores desencadeadores e fatores predisponentes, a execução de exames como mensuração dos níveis do inibidor da C1 esterase (C1INH), C4 e C1q para o angioedema hereditário deve ser considerada de acordo com a história do doente¹. Os testes cutâneos, como *prick test* e testes intradérmicos, serão abordados em capítulo à parte neste livro. As provocações com droga só devem ser executadas por profissionais experientes, em ambiente com condições de reanimação cardiorrespiratória por risco de morte ao doente¹.

Anafilaxia

A anafilaxia é causada pelas mesmas drogas que causam urticária, porém ocorrem também alterações respiratórias como broncoespasmo, sintomas rinoconjuntivais, angioedema de glote e diminuição da pressão arterial, podendo ocorrer então choque anafilático. A anafilaxia geralmente ocorre nos primeiros 30 minutos após a ingestão da droga, sendo raras as reações mais tardias. Exige tratamento imediato com adrenalina subcutânea, manutenção da permeabilidade de vias aéreas, anti-histamínicos e corticosteroides por via parenteral.

A anafilaxia é uma reação sistêmica, rápida, que geralmente determina risco à vida, decorrente de uma reação de hipersensibilidade imediata mediada pela IgE. As reações anafilactoides mimetizam a anafilaxia, embora não sejam relacionadas a mecanismos imunes mediados pela IgE.³⁵ Essas reações levam a potente ativação dos mastócitos com liberação maciça de mediadores.^{35,36} Mesmo quando os sintomas iniciais são leves, há um considerável potencial de progressão a um desfecho grave e mesmo irreversível, de forma que o reconhecimento tardio dos sinais e sintomas da anafilaxia pode resultar em óbito em razão da obstrução das vias aéreas ou de colapso cardiovascular.³⁷

Os agentes que causam reações anafiláticas são antibióticos betalactâmicos (responsáveis por 75% das reações anafiláticas fatais nos Estados Unidos), cefalosporinas, sulfonamidas, hemoderivados, enzimas (tripsina, quimopapaína e estreptoquinase), insulina (possibilidade hoje extremamente rara, por causa do emprego de insulina recombinante humana), vacinas (em razão dos conservantes, componentes proteicos, gelatina e em pacientes muito sensíveis a ovos há relatos de reação alérgica), propofol, tiopental, suxametônio, rocurônio, corantes como fluoresceína, extratos alergênicos, protamina e progesterona, expansores coloides como dextran, clorexidina, opioides, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), quimioterápicos como carboplatina e doxirubicina, agentes biológicos (cetuximab, rituximab, infliximab e raramente omalizumab), condroitina supersulfatada, sulfato na heparina e formulações de ervas.^{35,36,38}

As reações anafilactoides podem ser causadas por ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não hormonais, contrastes iodados, inibidores da ECA e fluoresceína.³⁵ Durante a anestesia geral podem ocorrer reações anafiláticas e anafilactoides dificilmente diferenciadas em razão da grande quantidade de

medicamentos empregada, como anestésicos, relaxantes musculares, analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e antibióticos.⁹ As causas de anafilaxia ou reações anafilactoides relacionadas a procedimentos anestésicos são frequentemente observadas, em ordem de ocorrência: (i) relaxantes musculares; (ii) látex; (iii) antibióticos, especialmente os betalactâmicos (anafilactóide); (iv) agentes de indução e hipnóticos; (v) coloides, particularmente o dextran e o manitol; (vi) hemoderivados; (vii) outros, incluindo protamina, corante azul isosulfan para dissecação de linfonodos, soluções de gelatina para hemostasia, clorexidina, óxido de etileno, radiocontrastes, estreptoquinase, metilmetacrilato e quimopapaína.³⁷

A anafilaxia pode produzir sinais e sintomas dentro de minutos após a exposição a um agente desencadeante, porém algumas reações podem ocorrer tardiamente (após um período maior que trinta minutos).¹¹ Reações chamadas de fase tardia da resposta tipo I (Ig-E dependente) ou bifásicas, as quais ocorrem cerca de oito a doze horas do ataque inicial, também têm sido relatadas.⁹ Anafilaxia grave e protraída pode durar além de 32 horas, apesar do tratamento intensivo.³⁷ O aumento da permeabilidade vascular constitui uma característica da anafilaxia, no qual pode ocorrer a transferência de mais que 50% do fluido intravascular para o espaço extravascular em cerca de dez minutos. Como resultado, pode ocorrer rápido colapso hemodinâmico com poucas ou sem manifestações cutâneas ou respiratórias.³⁷

A obtenção da história clínica do paciente é fundamental para responder a algumas questões:

- ◆ Há manifestações cutâneas (prurido, urticária ou angioedema)?
- ◆ Há sinais de obstrução das vias aéreas superiores ou inferiores?
- ◆ Há sintomas gastrointestinais (náusea, vômito ou diarreia)?
- ◆ Houve síncope ou sintomas pré-síncopais?

O quadro costuma instalar-se de forma súbita, ocorrendo em geral em intervalo de trinta minutos a uma hora após o contato com o desencadeante, sendo raras reações mais tardias. Incluem o aparecimento de prurido, urticária, sintomas rinoconjuntivais, angioedema, especialmente laríngeo, hipotensão e sibilos.³⁵ A ausência de sintomas cutâneos pode colocar o diagnóstico em suspeita, pois a maioria dos casos de anafilaxia inclui sintomas cutâneos.

os, porém sua ausência não necessariamente exclui um evento anafilático ou anafilactoide.³⁷ Pode-se observar a ocorrência de dores abdominais, diarreia, vômitos, contrações uterinas e arritmias cardíacas. Após algumas horas pode haver, embora não necessariamente, uma fase tardia com o reaparecimento dos sintomas.^{35,37} O reconhecimento do paciente com anafilaxia deve ser o mais rápido possível, e o tratamento deve ser iniciado imediatamente, o que diminui a ocorrência de reações fatais.³⁶

São sinais de anafilaxia com risco à vida: presença de estridor, edema da glote, disfonia, dispneia intensa, sibilos, hipotensão com ou sem síncope, arritmia cardíaca, choque, convulsões e alteração do nível da consciência (pode refletir hipóxia), na pele (eritema difuso ou localizado, prurido, urticária e/ou angioedema) e sintomas gastrointestinais (náusea, vômito ou diarreia).^{35,36} Nos pacientes em uso de β -bloqueadores, a anafilaxia é frequentemente grave e pode ser refratária ao tratamento convencional.³⁶ A taquicardia é a regra na anafilaxia, porém pode estar ausente em pacientes com distúrbio de condução cardíaca, com aumento do tônus vagal causado por reflexo cardioinibidor (reflexo de Bezhold-Jarisch), ou naqueles pacientes que usam medicações simpaticolíticas.³⁷ Podem ainda ocorrer sensação de desfalecimento, cólica uterina, fotofobia, cefaleia e inconsciência.³⁷

Diversas condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial diante de suspeita de anafilaxia:^{36,37} arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, aspiração alimentar, doença convulsiva, reação a insulina, embolia pulmonar, aspiração de corpo estranho, síndromes causadoras de *flushing* (como a presença de tumor carcinoide ou reação entre álcool e clorpropamida), distúrbios psiquiátricos (como comportamento histérico, ataques de pânico ou síndrome da disfunção da corda vocal), reações vasovagais (nas quais a urticária está ausente, há bradicardia, o broncoespasmo geralmente é ausente, a pressão arterial está frequentemente normal ou elevada e a pele é fria e pálida) e reações alérgicas fictícias.³⁷

As reações vasovagais são as mais frequentemente confundidas com a anafilaxia.^{36,37} Em geral, são consequências de procedimentos como injeções e manifestam-se com quadro clínico constituído de palidez facial, náusea, sudorese profusa e síncope, sintomas que melhoram sem tratamento em 20 a 30 minutos.³⁶ A ausência de prurido na presença de pulso lento e pressão arterial normal distingue a reação vasovagal da anafilaxia.³⁶ A mastocitose sistêmica e outras causas de choque (p. ex.: cardiogênico) podem também mimetizar a

anafilaxia.³⁷ Nas Tabelas 6 e 7 podemos observar a frequência de sinais e sintomas da anafilaxia.

Assim, o diagnóstico diferencial da anafilaxia é extenso e repleto de entidades variadas³⁸ (Tabela 8).

Alguns exames laboratoriais podem ser aplicados ao diagnóstico da anafilaxia (Tabela 9)³⁸.

O tratamento da anafilaxia é estruturado em medidas a curto e longo prazo³⁶, estando resumido na Figura 5.

O objetivo imediato é a manutenção da permeabilidade das vias aéreas e da pressão arterial, além da instituição, nas reações mais graves, do aporte de oxigênio.³⁶

- 1. Inicialmente observar as seguintes medidas:
 - a. A epinefrina deve ser administrada o mais brevemente possível, sendo a dose preconizada de epinefrina aquosa diluída a 1:1.000 (1 mg/mL), em dose de 0,01 mg/kg, dose máxima em adultos de 0,5 mg ou para crianças (< 35 a 40 kg) dose máxima de 0,3 mg, de preferência via intramuscular na coxa anterolateral (*vastus lateralis*), que tem demonstrado absorção mais rápida e níveis plasmáticos melhores do que a injeção subcutânea ou intramuscular no braço, a cada cinco minutos.³⁷
- 2. Dependendo da resposta à epinefrina, podem ser necessárias outras medidas, como:
 - a. Elevar as extremidades inferiores, o que previne a hipotensão ortostática (e auxilia o desvio da circulação da periferia para o sistema nervoso central, o coração e os rins).³⁷

Tabela 6 Sinais e sintomas de gravidade da anafilaxia

Grau	Sintomas e sinais
1) Leve (pele)	Urticária, eritema generalizado ou angioedema
2) Moderado (achados sugerindo envolvimento respiratório, cardiovascular ou gastrointestinal)	Dispneia, estridor, sibilos, náusea, vômitos, lipotímia, diaforese, desconforto torácico ou de laringe ou dor abdominal
3) Grave (hipóxia, hipotensão ou comprometimento neurológico)	Cianose, saturação de O ₂ por oximetria de pulso menor que 92%, hipotensão (PA sistólica < 90 mmHg), confusão, colapso e perda de consciência ou incontinência fecal e urinária

Tabela 7 Graduação da anafilaxia e sinais e sintomas orgânicos

Grau	Pele	Trato gastrointestinal	Respiratório	Cardiovascular	Neurológico
1 (leve)	Prurido de início abrupto nos olhos e no nariz, prurido generalizado, <i>flushing</i> , urticária, angioedema	Prurido oral, “comichão oral”, edema labial leve, náusea ou vômito, leve dor abdominal	Congestão nasal e/ou espirros, rinorreia, prurido na garganta, impermeabilidade da garganta, leves sibilos	Taquicardia (aumento maior que 15 batimentos/minuto)	Alteração no nível de atividade mais ansiedade
2 (moderada)	Qualquer dos acima	Qualquer dos acima, dor abdominal em cólica, diarreia e vômito recorrente	Qualquer dos acima, rouquidão, tosse, estridor, dispneia, sibilos moderados	Tal como acima	Sentimento de desfalecimento e “cabeça leve”
3 (grave)	Qualquer dos acima	Qualquer dos acima, perda do controle intestinal	Qualquer dos acima, cianose ou saturação < 92%, parada respiratória	Hipotensão* e/ou colapso circulatório, arritmia, bradicardia grave e/ou parada cardiorrespiratória	Confusão, perda da consciência
<p>– A gravidade deve ser baseada no sistema orgânico mais acometido.</p> <p>– Sintomas e sinais evidentes são indicações imperiosas do uso de epinefrina.</p> <p>* Hipotensão para crianças é definida como pressão arterial sistólica < 70 mmHg em caso de crianças de 1 mês a 1 ano; [$<70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{idade})$] para crianças de 1 a 10 anos; e < 90 para indivíduos de 11 a 17 anos.</p>					

Tabela 8 Diagnósticos diferenciais da anafilaxia

Dilemas diagnósticos comuns	Asma aguda Síncope Ataque de ansiedade/pânico Aspiração de corpo estranho Cardiovascular (infarto do miocárdio, embolia pulmonar) Evento neurológico (convulsões, acidente cerebrovascular)
Síndromes pós-prandiais	<i>Scromboidosis</i> Síndrome de alergia pólen-alimento Glutamato monossódico Sulfitos Envenenamento alimentar
Excesso de histamina endógena	Mastocitose/desordens de mastócitos clonais Leucemia basofílica
Síndromes de <i>flushing</i>	Perimenopausa Síndrome carcinoide Epilepsia autonômica Carcinoma medular da tireoide
Doença não orgânica	Disfunção de corda vocal Hiperventilação Episódio psicossomático
Choque	Hipovolêmico Cardiogênico Distributivo Séptico
Outros	Angioedema não alérgico Angioedema hereditário tipos I, II e III Angioedema induzido por inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) Síndrome da perda capilar sistêmica Síndrome do homem vermelho (vancomicina) Feocromocitoma (resposta paradoxal)

- b.** Manutenção da permeabilidade das vias aéreas. Máscara facial unidirecional com entrada de oxigênio. Intubação endotraqueal ou cricotomia podem ser consideradas por médicos adequadamente treinados.³⁷
- c.** Administrar oxigênio em fluxo de 6 a 8 L/ min.³⁷
- d.** Estabelecer acesso venoso.³⁷

Tabela 9 Função dos exames laboratoriais no diagnóstico da anafilaxia

Triptase total (pro, pro' e formas maduras de triptase alfa e beta)	Obter amostra do sangue dentro de 15 minutos até 3 horas do início dos sintomas ^{a,b}
	Considerar mensurar os níveis de forma seriada durante o episódio anafilático
	Considerar comparar os níveis durante o episódio com os níveis basais do doente ^{c,d}
Histamina	Obter amostra do sangue dentro de 15 minutos até 1 hora do início dos sintomas ^a
	Manipulação especial da amostra de sangue colhida se faz necessária (agulha adequada, manter em temperatura de 4°C e centrifugar prontamente, congelar o plasma prontamente)
	Mensurar a histamina e seu metabólito N-metil-histamina em uma amostra de urina de 24 horas
Outras ^e	

^a Os níveis da triptase podem estar elevados agudamente em caso de infarto do miocárdio, trauma, êmbolo de fluido amniótico, síndrome do óbito agudo infantil e outras doenças; níveis elevados de histamina podem ser observados no envenenamento scombroid (geralmente acomete mais pessoas que comeram o mesmo peixe).

^b Níveis elevados de triptase podem ser medidos no soro pós-morte, preferivelmente no sangue obtido dos vasos femorais. Os níveis precisam ser correlacionados com a história clínica, uma vez que níveis elevados são encontrados em doentes que morreram de outras condições como infarto do miocárdio não relacionado a anafilaxia, trauma, embolia por fluido amniótico e síndrome do óbito agudo infantil. Em oposição em doentes com anafilaxia, os níveis podem ser normais.

^c Obtido dentro de 24 horas depois da resolução de um episódio agudo ou em soro congelado, se disponível; triptase é estável por pelo menos um ano em soro estocado a -20°C.

^d Se a triptase tem nível basal > 11,4 ng/mL, o diagnóstico de mastocitose ou desordem clonal de mastócitos deve ser considerado; se o nível de triptase for maior durante o episódio anafilático agudo do que os valores basais, o diagnóstico de anafilaxia pode ser confirmado. Se os níveis são normais durante a anafilaxia, o diagnóstico não pode ser excluído.

^e Embora não aceito universalmente, outros métodos específicos de exames laboratoriais podem ser necessários para excluir-se síndrome carcinoide, resposta paradoxal ao feocromocitoma e outras entidades incomuns que fazem diagnóstico diferencial com a anafilaxia.

- e. Usar solução salina intravenosa para reposição de fluidos. Podem ser necessários grandes volumes de cristaloides (1 a 2 L de solução salina fisiológica para adultos que pode ser administrada em volume de 5 a 10 mL/kg nos primeiros 5 a 10 minutos; crianças podem receber cerca de 10 mL/kg). Caso persista a hipotensão, pode ser necessário o uso de outras soluções expansoras (coloides).³⁷
3. Caso necessário, ainda considerar:
- a. Infusão de epinefrina preparada adicionando-se 1 mg (1 mL) de epinefrina diluída a 1:1.000 a 250 mL de solução glicosada a 5%, o que determina uma concentração de 4 µg/mL. A solução é infundida

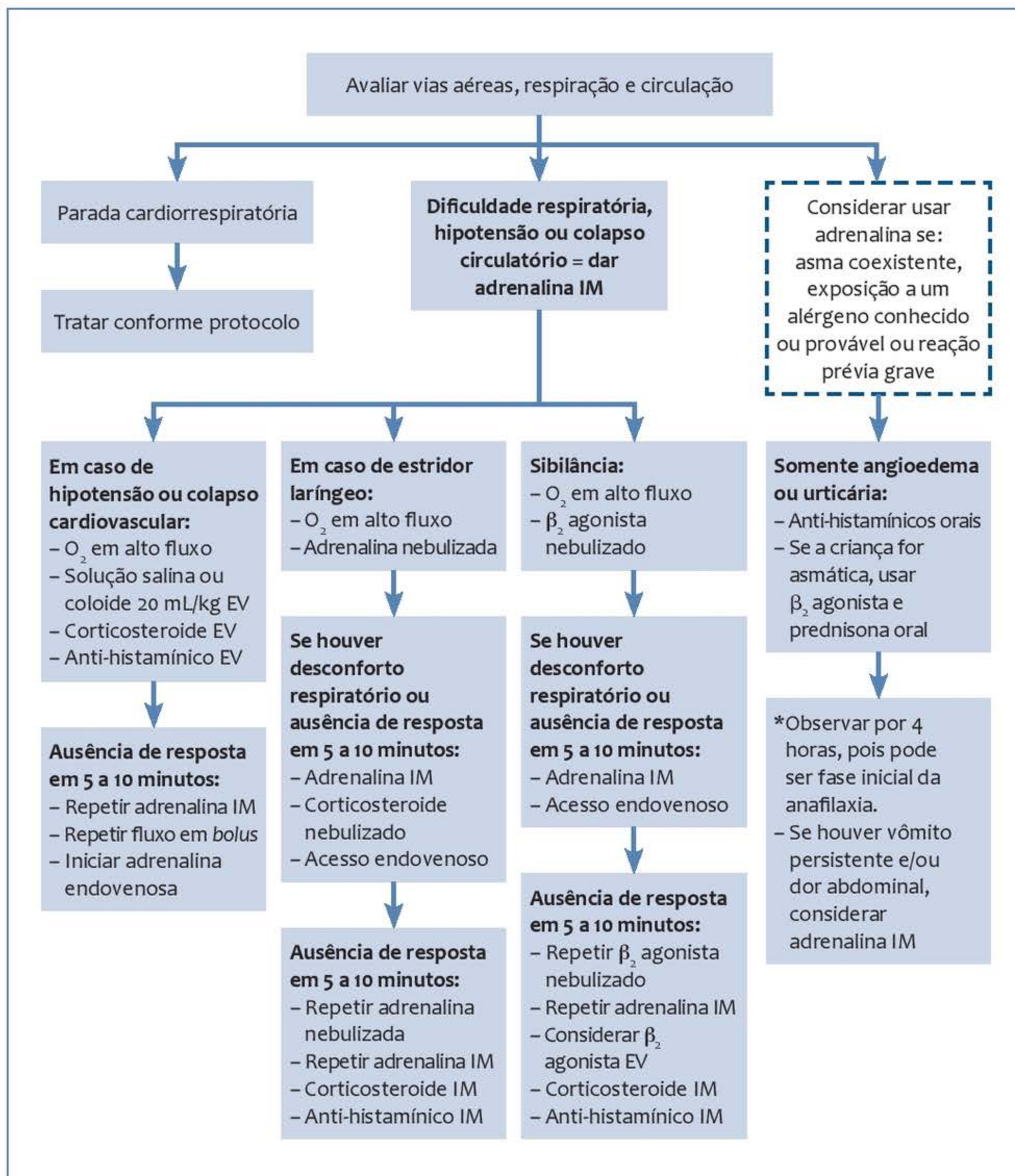


Figura 5 Fluxograma da abordagem da anafilaxia em crianças.

intravenosamente na taxa de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{min}$ (1 mL), aumentando até um máximo de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ para adultos e adolescentes.³⁷ Em razão do risco de arritmias potencialmente letais, a epinefrina deveria apenas ser usada intravenosamente durante colapso cardiovascular ou em pacientes profundamente hipotensos, que não responderam à infusão de volume e a várias doses da epinefrina injetadas IM, e sempre sob monitorização cardíaca.³⁷

- b.** Difenidramina, 1 a 2 mg/kg, ou 25 a 50 mg/dose via parenteral.
- c.** Considerar ranitidina, 1 mg/kg, a qual pode ser diluída em dextrose a 5% em um volume total de 20 mL e injetada intravenosamente em cerca de 5 minutos. Cimetidina (4 mg/kg) pode ser usada intravenosamente em adultos.³⁷
- d.** Broncoespasmo resistente à epinefrina: albuterol 2,5 a 5 mg em 3 mL de solução salina e repetir quando necessário.³⁷
- e.** Hipotensão refratária à infusão de volume e injeções de epinefrina, usar dopamina 250 mg em 250 mL de soro glicosado a 5%, que pode ser administrado intravenosamente de 2 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, com rígido controle hemodinâmico.³⁷
- f.** Em caso de pacientes que utilizam β -bloqueadores (o que complica o tratamento), glucagon 1 a 5 mg [20 a 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (máximo de 1 mg)] intravenosamente por cerca de 5 minutos seguido por uma infusão (5 a 15 $\mu\text{g}/\text{minuto}$).³⁷
- g.** Considerar o uso de glucocorticoides para pacientes com história de anafilaxia idiopática e asma e em pacientes que experimentam anafilaxia grave e prolongada. Os glucocorticoides não atuam agudamente, porém podem prevenir anafilaxia recorrente ou protraída. Quando usados, devem ser administrados a cada 6 horas em dose equivalente à da metilprednisolona (1 a 2 mg/kg/dia).³⁷ O uso oral de prednisona 0,5 mg/kg pode ser suficiente para situações menos críticas.³⁷
- h.** Considerar transporte para a unidade de terapia intensiva.³⁷

Referências bibliográficas

1. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int.* 2012;61:545-57.
2. Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:195-8.

3. Hide M, Morita E, Furukawa F et al. [Guidelines for urticaria and angioedema.] [Jpn J Dermatol]. 2011;121:1339-88 (in Japanese).
4. Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:98-105.
5. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK. [ACE inhibitor induced angioedema in the head and neck region. A matter of time?] *HNO*. 2004;52:886-90 (in German).
6. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. (eds.). *Allergy: principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby; 1998. p.1225-34.
7. Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:471-84.
8. Kim SH, Ye YM, Lee SK, Park HS. Genetic mechanism of aspirin-induced urticaria angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:266-70.
9. Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. *J Dermatol*. 2007;34:172-7.
10. Ohnishi-Inoue Y, Mitsuya K, Horio T. Aspirin-sensitive urticaria: provocation with a leukotriene receptor antagonist. *Br J Dermatol*. 1998;138:483-5.
11. Prieto A, De Barrio M, Martín E et al. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal antiinflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:960-4.
12. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*. 2003;139:1577-82.
13. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:154-8.
14. Viola M, Quarantino D, Volpetti S et al. Parecoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1189-91.
15. Weberschock TB, Müller SM, Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2007;299:169-75.
16. Slater EE, Merrill DD, Guess HA et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibition. *JAMA*. 1988;260:967-70.
17. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA*. 1997;278:232-3.
18. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992;117:234-42.
19. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*. 2005;165:1637-42.
20. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10:499-509.

21. Abbosh J, Anderson JA, Levine AB, Kupin WL. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema more prevalent in transplant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:473-6.
22. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology.* 1999;44:21-5.
23. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf.* 2001;24:599-606.
24. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anaesth.* 2006;53:994-1003.
25. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet.* 1998;351:1693-7.
26. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet.* 2005;77:617-26.
27. Thompson T, Frable MA. Drug-induced, life-threatening angioedema revisited. *Laryngoscope.* 1993;103:10-2.
28. Weber MA, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema: estimating the risk. *Hypertension.* 2008;51:1465-7.
29. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
30. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:57-63.
31. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al, and Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
32. Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:531-3.
33. Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, Murata S, Yoshida Y, Morita E. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis.* 2011;65:55-7.
34. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:238-43.
35. Joint Task Force on Practice Parameters of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:s465-528.
36. Rusznak C, Peebles Jr RS. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. A guide to prevention, recognition and emergent treatment. *Postgrad Med.* 2002;111:101-14.
37. Lieberman P, Kamp SF, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:S483-523.
38. Simons FER, Arduso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):587-93.e1-22.

SEÇÃO 4

Exacerbação ou desencadeamento de doenças mucocutâneas

Exacerbação ou desencadeamento de doenças mucocutâneas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Várias dermatoses podem ser deflagradas ou pioradas pela ação de drogas, muitas vezes administradas para o tratamento de outras condições nosológicas. A seguir iremos discorrer sobre algumas dessas variadas dermatoses que podem ter seu desencadeamento ou exacerbação ocasionados por exposição a determinados medicamentos ou drogas.

Pseudolinfoma induzido por droga

Os pseudolinfomas cutâneos constituem um grupo de condições que mimetizam o linfoma cutâneo¹. Há múltiplas etiologias para o pseudolinfoma cutâneo, entre elas drogas, agentes estranhos ao organismo (corantes de tatuagem, picadas de insetos, vacina e fotossensibilidades, etc.) e infecções (como a *Borrelia*)². As drogas são provavelmente a causa mais comum de pseudolinfoma na prática dermatológica¹.

Menos comum que a DRESS, o pseudolinfoma induzido por droga constitui uma doença mais insidiosa, que simula o linfoma cutâneo em aspectos clínicos e histopatológicos. Pode surgir meses ou anos após a introdução da droga, porém em alguns casos o período de instalação é curto. Tem sido relacionado ao uso de fenobarbital, d-penicilamina, amilorida, carbamazepina, hidroclorotiazida, amitriptilina, alopurinol, a inibidores da enzima de conversão da angiotensina, atenolol, tamoxifeno, fluoxetina, anti-histamínicos, redutores de lípidos, bloqueadores dos canais de cálcio, antipsicóticos,

betabloqueadores, valsartana e ciclosporina¹. A maioria dos casos tem sido relacionada com o uso da hidantoína, o que acabou determinado um aumento em cerca de 4 a 10 vezes na incidência de linfomas entre os pacientes recebendo hidantoína por períodos prolongados. A resposta linfocitária que resulta na erupção cutânea é geralmente policlonal, porém pode ser monoclonal¹. Na maioria dos casos a erupção cutânea linfomatoide mimetiza o linfoma cutâneo de células T, particularmente a micose fungoide¹.

Os pseudolinfomas induzidos por droga que mimetizam linfomas B são menos frequentes¹. Em oposição ao verdadeiro linfoma cutâneo, a erupção a droga linfomatoide geralmente resolve-se com a retirada da droga¹.

A erupção cutânea e/ou a linfadenopatia levam o paciente a procurar assistência médica. As lesões cutâneas podem ser solitárias ou mesmo numerosas, localizadas ou disseminadas, sob a forma de pápulas eritematosas, placas papulosas ou nódulos, ou mesmo de eritrodermia simulando a micose fungoide. No exame histopatológico pode-se observar dois padrões: pseudolinfoma de células T e pseudolinfoma de células B (Figura 1).

Os pseudolinfomas de células T em geral apresentam um infiltrado linfocitário em faixa, em um padrão que simula a micose fungoide. Em contraste, um padrão nodular é mais observado nos pseudolinfomas de células B. Alguns casos demonstram quadros histopatológicos distintos, como componente histiocítico em uma proliferação de células T ou um infiltrado misto em um padrão de proliferação de células B, o que sugere o diagnóstico de pseudolinfoma.

As manifestações cutâneas podem ou não se associar com linfadenopatia, a qual pode ser um achado isolado. O estudo histopatológico dos linfonodos pode demonstrar um padrão de hiperplasia linfoide benigna ou pseudolinfomatoso. Geralmente não há acometimento visceral, contudo o fígado pode ser acometido com um padrão pseudotumoral. Exames como hemograma e bioquímica são geralmente normais, contudo em alguns poucos casos pode haver eosinofilia ou a presença de células de Sézary.

A melhora ocorre dentro de semanas da suspensão da droga. Há relatos de surgimento de linfoma após períodos de quiescência assintomática, o que Gams et al. denominaram pseudopseudolinfoma em 1968.

A patogênese do pseudolinfoma induzido por droga provavelmente reside em uma desregulação imune¹. Entre os mecanismos supostamente envolvidos, a supressão da função dos linfócitos T supressores pode ser uma



Figura 1 Pseudolinfoma induzido por tamoxifeno. Observar pápulas monomorfas eritematosas no dorso da paciente.

via principal, que determina uma resposta imune excessiva a uma variedade de antígenos exógenos desencadeadores da erupção¹. Os linfócitos T conhecidamente contêm níveis relativamente elevados de enzima conversora de angiotensina (ECA) e os inibidores da ECA modulam respostas proliferativas linfocitárias, as quais resultam em maior sobrevivência das células T¹.

Referências bibliográficas

1. Mustasim DF. Lymphomatoid drug eruption mimicking digitate dermatoses: cross reaction between two drugs that suppress angiotensin II function. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(4):331-4.
2. Ploysangam T, Breneman DL, Mustasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:877-905.

Hipocromia

Pode surgir com o uso prolongado da minociclina sistêmica ou da hidroquinona tópica, especialmente o monobenzil éter da hidroquinona. Também o uso intra-articular de triancinolona pode produzir hipocromia ou acromia em faixa, com padrão similar ao seguido por vasos linfáticos¹⁻³.

Referências bibliográficas

1. Rogoian C, Hetland ML. Depigmentation – a rare side effect to intra-articular glucocorticoid treatment. *Clin Rheumatol.* 2004;23:373-5.

2. Kaur S, Thami GP. Intralesional corticosteroid induced perilesional and perilymphatic hypopigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68:356-7.
3. Nanda V, Parwaz A, Handa S. Linear hypopigmentation after triamcinolone injection: a rare complication of a common procedure. *Aesth Plast Surg*. 2006;30:118-9.

Alopecia

A perda de cabelos (alopecia) é uma queixa comum, tanto em homens como nas mulheres. Quando há uma associação temporal entre o início da perda de cabelos e a introdução da medicação, admite-se que a alopecia ou perda de cabelos (ou pelos) seja causada pela medicação¹. No entanto, a perda dos cabelos, em particular no eflúvio telógeno, pode ocorrer em resposta a um variado número de agentes desencadeantes, incluindo febre, hemorragia, doença grave, estresse e parto, de forma que a exclusão desses múltiplos fatores é necessária antes de se atribuir a perda de cabelos ao uso de alguma medicação¹.

Além disso, a alopecia androgenética é caracterizada por episódios de maior queda de cabelo que duram de 2 a 4 meses, de forma que essa queda mais acentuada pode confundir o quadro clínico do doente¹.

Certas medicações são reconhecidamente causadoras de perda de cabelo por diferentes mecanismos, incluindo bloqueio da fase anágena, eflúvio telógeno ou acentuação da alopecia androgenética por andrógenos¹. Por outro lado, a alopecia cicatricial induzida por droga existe, porém é mais rara¹.

O conhecimento do ciclo de crescimento normal do cabelo é fundamental na interpretação de que a perda de cabelos esteja relacionada ou não ao uso de uma determinada medicação¹. Quando avaliamos o agente ou evento desencadeador de uma queda de cabelo em telógeno, se faz importante considerar situações ou drogas introduzidas em um período 2 a 3 meses antes do início dessa queda de cabelos, que pode, devido a esses eventos ou drogas, ter entrado de forma prematura em estágio catágeno¹.

O ciclo capilar humano normal é constituído por três fases: fase de crescimento anágena, fase involucional catágena e fase de repouso telógena. O crescimento dos cabelos durante a fase anágena é mais ou menos constante na razão de 1 cm/mês, sendo a duração da fase anágena o principal determinante do comprimento final do cabelo. A média de duração da fase anágena é de cerca de 3 anos em um couro cabeludo normal. O folículo pilo-

so começa a involuir quando entra na fase catágena. O catágeno dura cerca de 2 semanas, tempo durante o qual 2/3 dos folículos sofrem involução completa. A fase telógena segue a anágena, durando cerca de 3 meses. Durante a fase telógena o pelo é perdido do couro cabeludo em um processo denominado fase exógena. A fase telógena termina com o começo da próxima fase anágena do próximo ciclo capilar no mesmo folículo piloso. Os tricogramas do couro cabeludo normal geralmente demonstram que 86% dos cabelos se encontram em fase anágena, 1% em catágena e 13% em telógeno¹. Cerca de 50 a 150 fios de cabelos são perdidos diariamente, sendo esse número variado de acordo com a idade e estação do ano¹.

Muitos fatores, incluindo aspectos genéticos, perfil hormonal e sistema imune podem interferir com o ciclo capilar normal e a produção dos cabelos e, em alguns casos, podem também causar destruição dos folículos pilosos¹.

Clinicamente a perda de cabelos induzida por droga apresenta-se como alopecia reversível difusa e não cicatricial que comumente envolve o couro cabeludo. Os pelos axilares, púbicos e do resto do corpo raramente são acometidos¹. Geralmente a alopecia induzida por drogas não se associa com outros sintomas, e também há ausência de inflamação folicular ou interfolicular¹. As mulheres parecem ser mais frequentemente afetadas em relação aos homens². As medicações que causam perda de cabelos atuam por meio da interrupção do ciclo de crescimento capilar por dois mecanismos principais: o eflúvio anágeno ou eflúvio telógeno³.

Eflúvio anágeno

Constitui uma forma de perda difusa de cabelos que se segue ao uso de agentes quimioterápicos no tratamento do câncer e várias substâncias químicas¹. A incidência de alopecia relacionada à quimioterapia é estimada em 65%, sendo considerada um dos aspectos mais traumáticos da quimioterapia entre as mulheres¹. Ela resulta de um efeito tóxico direto na fase de crescimento rápido da divisão celular que caracteriza o anágeno, ocasionando a parada abrupta da atividade mitótica. O cabelo então é parcialmente queratinizado, causando uma quebra da haste pilosa¹. A queda capilar relacionada à quimioterapia geralmente começa em 1 a 3 semanas após o início do tratamento e geralmente se completa em 1 a 2 meses¹. A perda em anáge-

no é volumosa e aparente. Acomete especialmente o couro cabeludo, porém em variado grau outros locais, como sobrancelhas, cílios, pelos axilares e púbicos, sendo geralmente reversível¹. Pode ocorrer com a perda difusa capilar permanente quando a quimioterapia com o agente busulfan é empregada em doentes que sofreram transplante de medula óssea¹.

O eflúvio anágeno é induzido pelos agentes antineoplásicos, mais frequentemente agentes alquilantes, antimetabólicos, alcaloides da vinca e inibidores da topoisomerase¹. O grau da perda capilar é dependente da dose, via e do esquema de uso do agente quimioterápico¹. A quimioterapia com doxorubicina geralmente resulta em alopecia total na maioria dos doentes. Os regimes de quimioterapia combinada geralmente produzem alopecia mais intensa do que os com agentes em monoterapia.

Alguma alteração na cor e textura ocorre quando o cabelo volta a crescer.

O minoxidil pode reduzir a duração da alopecia causada pela quimioterapia, porém em geral não é efetivo em prevenir a alopecia inicial devido aos agentes quimioterápicos¹. O resfriamento do couro cabeludo com ar ou líquido frios pode prevenir a queda de cabelo, por vasoconstrição e menor fluxo da droga, especialmente quando se utilizam taxanos ou antraciclinas na quimioterapia.

Eflúvio telógeno

O eflúvio telógeno induzido por droga envolve uma interrupção prematura do crescimento capilar com uma entrada precoce dos folículos anágenos na fase de repouso, levando a um aumento evidente da queda capilar 2 a 3 meses depois¹. Algumas das causas de eflúvio telógeno não relacionado a medicamentos incluem doenças tireoidianas, parto e queda dos estoques de ferro no organismo.

O eflúvio telógeno agudo é definido como a perda de cabelo que se apresenta por período menor que 6 meses, sendo as drogas um dos fatores desencadeantes, além de febre, estresse psicoemocional, perda de peso, parto, deficiência de ferro e vitamina D, interrupção de anticoncepção hormonal, além de doenças inflamatórias capilares¹. O eflúvio telógeno crônico constitui entidade idiopática caracterizada por perda (> 6 meses de duração)

flutuante de cabelos em telógeno, sem qualquer redução visível na densidade capilar na coroa do couro cabeludo¹. O diagnóstico de perda capilar em telógeno induzida por droga é estabelecido pela cronologia da exposição medicamentosa e pelo início da queda capilar, uma vez excluídas outras potenciais causas. Caso uma dada medicação seja suspeitada como causa da perda capilar, a sua retirada por cerca de 3 meses pode auxiliar na conexão de causa-efeito, caso a queda cesse após esse período¹. O crescimento de cabelos após a retirada e a recorrência da queda caso a droga seja reintroduzida acabam por favorecer o diagnóstico de alopecia induzida por droga.

Várias medicações têm sido implicadas na perda de cabelos (alopecia) do tipo eflúvio telógeno: agentes psicotrópicos (estabilizadores do humor como valproato de sódio ou lítio, antidepressivos), anticoagulantes (heparina de baixo peso molecular, varfarina), drogas cardiovasculares (betabloqueadores, amiodarona, inibidores da enzima de conversão da angiotensina), interrupção de anticoncepcionais hormonais ou preparações à base de progestágenos, retinoides sistêmicos, antimicrobianos (isoniazida, antirretrovirais) e hormônios androgênicos (Tabela 1).

Alopecia cicatricial

Vários casos de líquen plano pilar no couro cabeludo com o uso de agentes biológicos, especialmente antagonistas do TNF α , etanercept e infliximab, têm sido relatados⁴⁻⁶.

Os agentes antineoplásicos erlotinib e gefitinib, inibidores da tirosina quinase do receptor da epiderme humana (HER1), podem causar alopecia cicatricial e não cicatricial, com foliculite e perifoliculite crônica, bem como fibrose perifolicular⁷⁻⁹ (Figuras 2 a 6).

Foliculite em tufo tem sido relatada com o uso de lapatinib e transtuzumab^{1,10,11}.

Referências bibliográficas

1. Patel M, Harrison S, Sincaire R. Drugs and hair loss. *Dermatol Clin*. 2013;31:67-73.
2. Pills PI, Woods DJ. Drug-induced alopecia. *Int J Dermatol*. 1995;34(3):149-58.
3. Mercke Y, Shenge H, Khan T, et al. Hairloss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry*. 2000;12(1):35-42.

Tabela 1 Drogas envolvidas no eflúvio telógeno desencadeado por medicamentos

Classe medicamentosa	Aspectos gerais
Medicações psicotrópicas	Lítio: na desordem bipolar pode causar alopecia em 12% dos casos, geralmente no período de 4 a 6 meses após sua introdução. Produz afinamento dos cabelos e alteração da textura do fio capilar. O lítio pode causar hiper ou hipotireoidismo, o que pode contribuir para as alterações capilares.
	Valproato de sódio: alopecia aparentemente dose-dependente.
	Antidepressivos (p. ex., fluoxetina): pode causar alopecia tipo eflúvio telógeno meses ou até após um ano da sua introdução. Também referida com o uso de sertralina, anos após a sua introdução.
	Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) não causam queda de cabelo.
Anticoagulantes	Com heparinas de baixo peso molecular, como a enoxiparina, a queda de cabelo pode ter um período de latência de poucas semanas. Outras heparinas, como dalteparina e tinzaparina, têm sido relacionadas com alopecia em placas. Varfarina também pode causar alopecia.
Drogas cardiovasculares	Betabloqueadores: metoprolol, propranolol.
	Inibidores da enzima conversora da angiotensina: captopril.
	Amiodarona.
Contraceptivos hormonais	Interrupção do uso (estrógenos contidos nos contraceptivos prolongam a fase anágena).
	Contraceptivos antiandrogênicos (dropsperinina ou acetato de ciproterona) bloqueiam a alopecia androgenética e sua interrupção ocasiona a queda capilar.
	Preparações à base de progestágenos (levonorgestrel, norgestrel e norethisterona, além da tibolona) podem induzir ou piorar a alopecia androgenética.
Retinoides	Isotretinoína e acitretina causam alopecia dose-dependente. A acitretina causa alterações na cor (incluindo repigmentação) e textura do cabelo. Vitamina A em suplementação excessiva também causa alopecia.
Antimicrobianos	Isoniazida pode causar queda capilar em geral um mês após introdução da droga, bem como outros antituberculosos.
	Agentes antirretrovirais como indinavir e outros podem causar queda capilar, inclusive com efeito sinérgico entre eles.
Andrógenos	Testosterona, uso ilícito de esteroides anabólicos e uso de suplementos vitamínicos pró-androgênicos, como DHEA (di-hidroepiandrosterona), contraceptivos com progestágenos, dispositivos intrauterinos como Mirena, que contém levonorgestrol.



Figura 2 Alopecia cicatricial em doente usando inibidor da tirosina quinase (HER1).

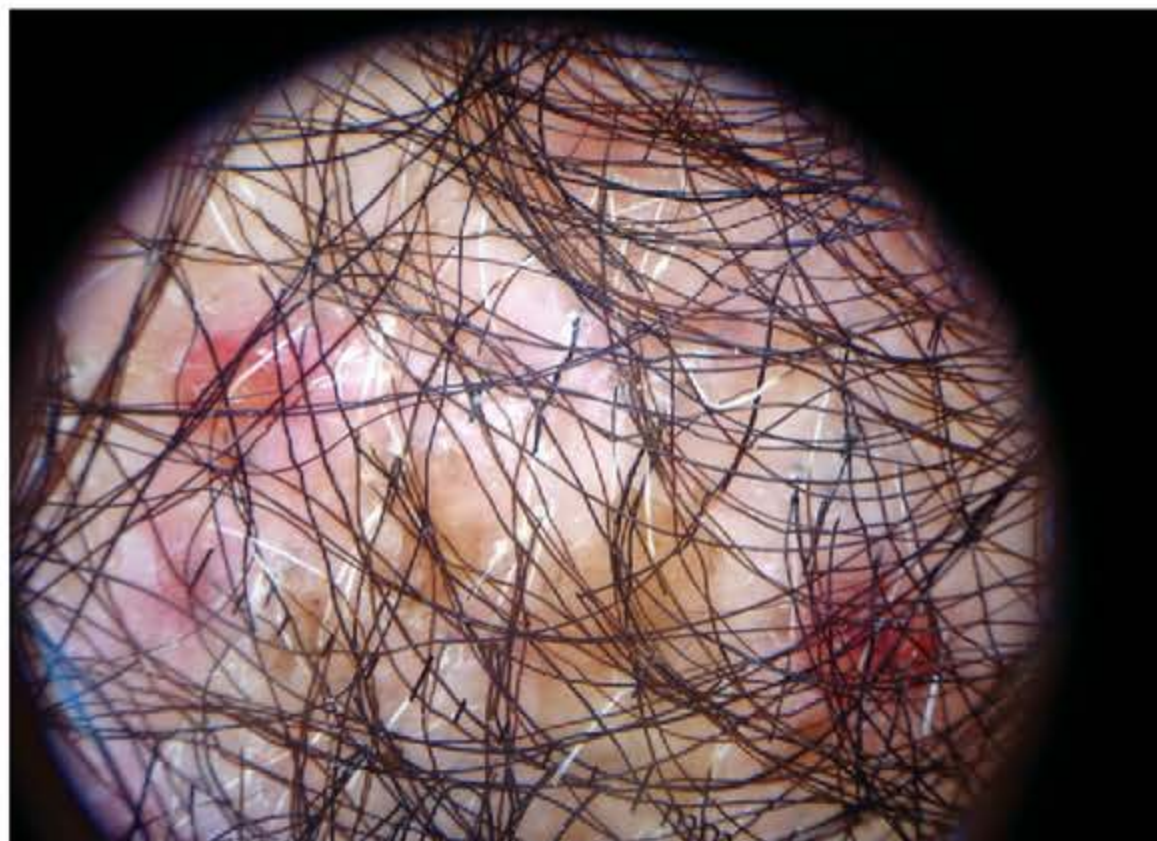


Figura 3 Alopecia cicatricial em doente usando inibidor da tirosina quinase (HER1). Notar sob a dermatoscopia a presença de foliculite, cabelos distróficos e com coloração alterada, forma e textura variada.

4. Abbasi NR, Orlow SJ. Lichen plano pilaris noted during etanercept therapy in a child with severe psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(1):118.
5. Garcovich S, Manco S, Zampetti A, et al. Onset of lichen plano pilaris during treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):1161-3.
6. Fernandez-Torres R, Paradela S, Valbuna L, et al. Infliximab-induced Lichen plano pilaris. *Ann Pharmacol.* 2010;44:1501-3.
7. Doniovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol.* 2008;144(11):1524-5.



Figura 4 Alopecia cicatricial em doente usando inibidor da tirosina quinase (HER1). Notar sob a dermatoscopia a presença de foliculite, cabelos distróficos e com coloração alterada, forma e textura variada.

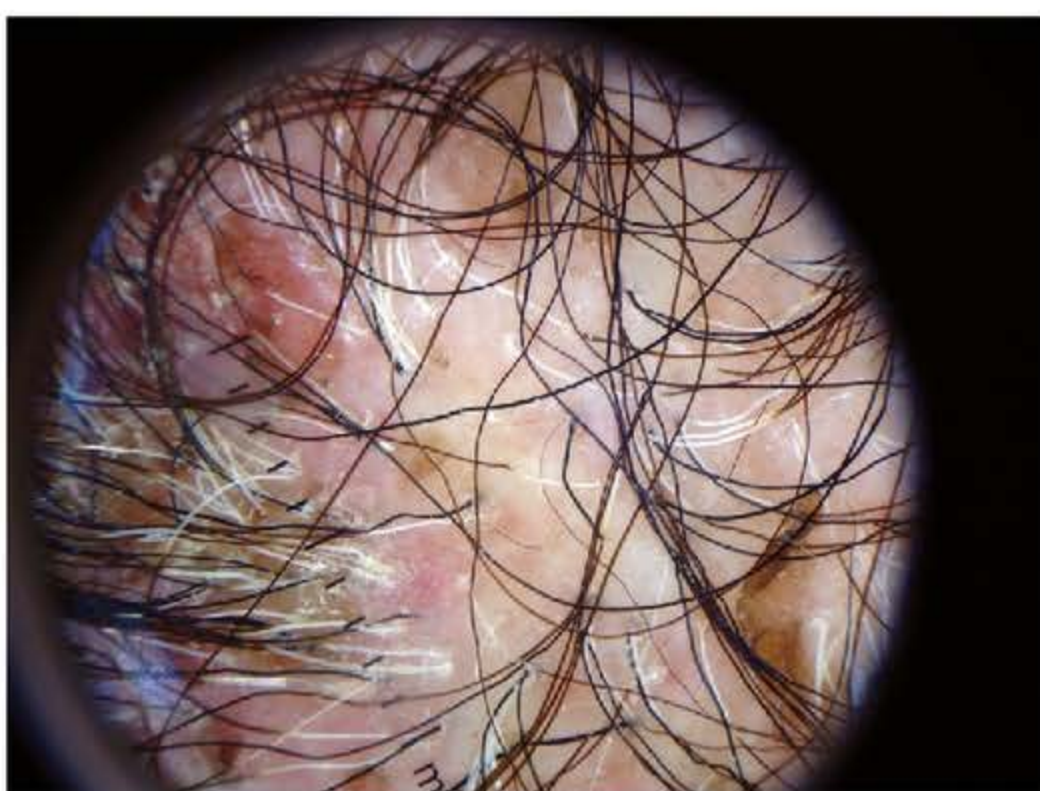


Figura 5 Alopecia cicatricial em doente usando inibidor da tirosina quinase (HER1). Notar sob a dermatoscopia a presença de foliculite, cabelos distróficos e com coloração alterada, forma e textura variada.

8. Hepper DM, Wu P, Anadkat MJ. Scarring alopecia associated with the epidermal growth factor inhibitor erlotinib. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(5):996-8.
9. Criado PR, Brandt HR, Moure ER, Pereira GL, Sanches Júnior JA. Adverse mucocutaneous reactions related to chemotherapeutic agents: part II. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):591-608.
10. Hoekzema R, Drillenburger P. Folliculitis decalvans associated with erlotinib. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:916-8.
11. Ena P, Fadda GM, Ena L, et al. Tufted hair folliculitis in a woman treated with lapatinib for breast cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:776-94.



Figura 6 Alopecia da sobrancelha com inibidor da tirosina quinase (HER1).

Hirsutismo

Raramente induzido por drogas androgênicas, causa nas mulheres um padrão masculino de distribuição de pelos. As drogas suspeitas são os anabolizantes, corticoterapia sistêmica prolongada, ACTH, ciclosporina A e progesterona (da classe da 19-nortestosterona). Esse efeito é ainda causado pelo minoxidil e pelo finasteride, que atualmente vêm sendo utilizados para o tratamento da calvície.

Flushing

Reação dependente da dose, associada principalmente à ingestão de niacina. A atropina e hioscinamina causam “*flush*” de longa duração. Nesses casos, não há ainda explicação fisiopatogênica aceitável.

Livedo reticular

Constitui a descoloração vermelho-azulada ou lesões semelhantes a rede azulada ou eritematosa causada pela dilatação das veias da pele e pela vasoconstricção arteriolar, principalmente das extremidades inferiores. Ocorre em 50 a 90% dos doentes que se tratam com amantadina. Várias outras drogas podem causar livedo reticular ou mesmo racemoso (trama reticulada interrompida), como observado na Figura 7.

Livedo racemoso/reticular

- Amantadina
- Anistreplase
- Arsênico
- Bromocriptina
- Ciprofloxacina
- Di-hidrotacisterol
- Difenidramina
- Estrógenos
- Felbamato
- Heparina
- Ibuprofeno
- Minociclina
- Contraceptivos orais
- Quinidina
- Quinina
- Tenecteplase
- Warfarina



Figura 7 Drogas envolvidas com desencadeamento ou agravamento do livedo.

Fenômeno de Raynaud

Caracterizado por espasmo arterial induzido pelo frio, causando descoloração e posterior cianose das extremidades, é raramente causado por drogas. A bleomicina, quando associada com a vimblastina e na dependência da dose, pode levar ao seu surgimento. Outras drogas possíveis são: beta-bloqueadores, azatioprina, norepinefrina, espironolactona e contraceptivos orais.

Reações teciduais esclerodermiformes

As drogas que induzem alterações esclerodermiformes teciduais podem ser divididas em dois grupos, as que provocam distúrbios de fibrose sistêmica e as que provocam reações confinadas à pele. De forma geral, a fibrose sistêmica tem sido relacionada com drogas que incluem serotonina, metisergida, outros derivados alcaloides do ergot, practolol e hidralazina, enquanto que a fibrose confinada à pele, com bromocriptina, lítio, valproato,

hidantoína e L-triptofano. Alterações esclerodermiformes localizadas nos locais de injeção têm sido observadas com o uso de esteroides, heparina, vitamina K, pentazocina e radioterapia.

A *fibrose nefrogênica sistêmica* é uma condição crônica, progressiva, desenvolvida caracteristicamente em pacientes nefropatas após exposição a contrastes radiológicos que contenham gadolínio^{1,2}.

O uso do gadolínio como agente de contraste na imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) em doentes com redução da função renal tem sido colocado em suspensão devido aos relatos de potencial associação do seu uso com quadros de fibrose nefrogênica sistêmica, a qual foi inicialmente identificada nos EUA em 1997^{1,2}. Essa “nova doença” foi inicialmente denominada *dermopatia fibrosante nefrogênica* por ser vista exclusivamente em doentes com insuficiência renal e acreditava-se que acometia apenas a pele e o tecido celular subcutâneo. Com a crescente evidência da extensão e patogenicidade da fibrose para órgãos viscerais, a nomenclatura mudou para *fibrose nefrogênica sistêmica*, a fim de refletir o caráter multiorgânico da doença^{1,2}.

A condição tem sido reportada em doentes com insuficiência renal, a maioria dos quais em regime de diálise. Não parece ter preferência por gênero ou etnia. O quadro clínico pode variar em gravidade de formas leves até doença fibrosante sistêmica esclerodermia-símile^{1,2}.

O gadolínio (*gadolinium*) é um metal raro (número atômico 64) que é utilizado para RNM e angiorressonância nuclear magnética em decorrência de suas propriedades paramagnéticas que melhoram a qualidade das imagens. Sua forma iônica (Gd^{3+}) é altamente tóxica se injetada por via intravenosa, de forma que é ligada a um quelato para reduzir a toxicidade. Esses quelatos de Gd podem ser classificados de acordo com sua carga em iônicos e não iônicos e pela sua estrutura em linear ou cíclicos (Tabela 2). A maioria dos casos relatados recebeu o gadodiamide, um agente não iônico e linear. Também a maioria dos doentes tem ocorrência da fibrose nefrogênica sistêmica quando expostos a contrastes com gadolínio e portadores de taxa de filtração glomerular (TFG) $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

A patogênese da *fibrose nefrogênica sistêmica* é complexa, com várias teorias propostas². Presume-se que a baixa estabilidade entre o complexo gadolínio-quelato na presença de fatores permissivos poderia dissociá-lo, de forma que sejam liberados íons livres do gadolínio pelo processo de trans-

Tabela 2 Agentes de contraste com gadolínio usados na ressonância nuclear magnética aprovados nos Estados Unidos pelo FDA^{1,2}

Formulação	Carga	Estrutura	Eliminação	Aprovação
Gadodiamide (Omniscan)	Não iônico	Linear	Renal	FDA (1993) ANVISA
Gadopentetate (Magnevit)	Iônico	Linear	Renal	FDA (1988) ANVISA
Gadoversetamide (OptiMARK)	Não iônico	Linear	Renal	FDA (1999) ANVISA EMA
Gadoteridol (ProHance)	Não iônico	Cíclica	Renal	FDA (1992) ANVISA
Gadobenate (MultiHance)	Iônico	Linear	97% renal e 3% bile	FDA (2004)
Gadoxetatedisodium (Eovist, Primovist)	Iônico	Linear	50% renal e 50% bile	FDA (2008)
Gadofosveset (Ablavar)	Iônico	Linear	91% renal e 9% bile	FDA (2008)
Gadobutrol (Gadovist)	Não iônico	Cíclica	Renal	ANVISA
Ácido gadotérico (Dotarem)	Iônico	Cíclica	Renal	ANVISA

metalação ou poderiam permanecer intactos na forma de complexo². Citoquinas são liberadas tanto pelos íons livres de gadolínio que estimulam os macrófagos cutâneos, como pelo complexo gadolínio-quelante que estimula os monócitos do sangue periférico^{1,2}. Esse processo conduz à estimulação dos fibroblastos, eventualmente resultando em lesões caracteristicamente fibróticas na pele e periarticulares^{1,2}.

As manifestações cutâneas são predominantes, com endurecimento dérmico, sendo o espessamento cutâneo de aspecto típico, envolvendo predominantemente as extremidades (Figuras 8 a 13). Surgem pápulas, placas, nódulos com margens irregulares e uma textura lenhosa à palpação^{1,2}. As lesões podem ser eritematosas ou acastanhadas, dolorosas e pruriginosas^{1,2}. Em geral acometem a área entre tornozelos e coxas, em padrão simétrico e progressivo em direção tanto distal como proximal, até ocupar todo o membro inferior^{1,2}. O acometimento das extremidades superiores é comum, porém de forma em geral menos intenso. O tronco é acometido menos que as pernas e braços e a face em geral é poupada^{1,2}.



Figura 8 Acometimento cutâneo dos membros superiores na fibrose nefrogênica sistêmica. Observar o edema dos dedos das mãos.



Figura 9 Acometimento cutâneo dos membros inferiores na fibrose nefrogênica sistêmica. Observar as lesões lineares transversais na coxa e a limitação de extensão dos membros inferiores.



Figura 10 Acometimento cutâneo das mãos na fibrose nefrogênica sistêmica. Observar a esclerose dos dedos das mãos.



Figura 11 Acometimento cutâneo das mãos na fibrose nefrogênica sistêmica. Observar a esclerose dos dedos das mãos.



Figura 12 Acometimento cutâneo das nádegas e coxas na fibrose nefrogênica sistêmica. Observar as placas escleróticas.

Pode haver restrição de motilidade e contraturas articulares, com sequelas devastadoras dentro de dias a poucas semanas^{1,2}. Cerca de 5% dos doentes desenvolvem uma forma fulminante de *fibrose nefrogênica sistêmica*, o que os torna dependentes de cadeiras de rodas^{1,2}.

Envolvimento visceral pode ocorrer. Coração, pulmões, músculos esqueléticos e diafragma podem ser envolvidos, com sérias complicações e até óbito^{1,2}. A doença geralmente tem curso progressivo e não remittente^{1,2}.

O diagnóstico da doença requer cuidadosa correlação clínico-patológica^{1,2}. A condição é frequentemente diagnosticada como celulite ou edema e assim tratada^{1,2}. A fibrose nefrogênica sistêmica deve ser um diagnóstico



Figura 13 Acometimento cutâneo do braço na fibrose nefrogênica sistêmica. Observar a esclerose.

de suspeita em qualquer doente que desenvolva lesões cutâneas esclerodermia-símiles nos membros inferiores e que demonstre uma disfunção renal subjacente, especialmente se em diálise e se tiver recebido gadolínio durante exame de RNM^{1,2}. Não há marcador laboratorial para esta doença^{1,2}.

A biópsia cutânea profunda incisional pode auxiliar na suspeita clínica no diagnóstico. Por vezes, repetidas biópsias são necessárias à caracterização do quadro. Estes achados histopatológicos são caracterizados pela proliferação de células dérmicas fusiformes, feixes espessos de colágeno com fendas circunjacentes e uma quantidade variada de mucina e fibras elásticas. Uma característica muito sugestiva é a marcação na imuno-histoquímica de células CD34 positivas fibroblastos-símiles.

Avaliação pulmonar com prova de função pulmonar pode ser indicada e ecocardiograma transtorácico bidimensional pode ser executado para se excluir possível cardiomiopatia.

Vários diagnósticos diferenciais devem ser lembrados diante de diagnóstico possível da fibrose nefrogênica sistêmica e podem ser consultados na Tabela 3.

O tratamento visa à restauração da função renal, que se associa ao retardo da progressão e, eventualmente, remissão das alterações cutâneas^{1,2}. A prevenção da ocorrência e redução da incidência baseiam-se na limitação

Tabela 3 Diagnose diferencial da fibrose nefrogênica sistêmica

Doença/condição	Características particulares
Fibrose nefrogênica sistêmica	Insuficiência renal (aguda ou crônica avançada, em tratamento ou não) Acomete inicialmente as extremidades inferiores e superiores (padrão simétrico) e poupa a face Uso do gadolínio como agente de contraste
Escleromixedema	Paraproteinemia Frequentemente acomete a face
Esclerodermia sistêmica/morfeia	Características do CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) podem estar presentes Acomete frequentemente a face Podem ser detectados anticorpos anticentrômero ou anti-Scl 70
Fasceíte eosinofílica	Eosinófilos na biópsia cutânea, incluindo a fáscia muscular
Fibrose decorrente de drogas, sílica ou solventes orgânicos	História de exposição a essas toxinas
Amiloidose	Coloração vermelho-Congo na histopatologia de órgãos acometidos (rins, gordura da parede abdominal anterior e reto)
Calcifilaxia	Insuficiência renal (doença renal crônica, especialmente doença renal em estágio terminal em tratamento) Áreas de necrose central nos estágios avançados Hiperparatireoidismo grave
Síndrome mialgia-eosinofilia	Ingestão de suplementos com L-triptofano
Mixedema pré-tibial	Hipertireoidismo
Porfíria cutânea tardia	Acometimento de áreas expostas à luz Alterações genéticas
Doença enxerto-versus-hospedeiro	Paciente receptor de transplante, especialmente de medula óssea

do uso de contrastes à base de gadolínio em nefropatas (especialmente na insuficiência renal avançada em estágios 4 e 5), restringindo-os às condições nas quais seja imprescindível ao diagnóstico/acompanhamento^{1,2}.

Não há terapia padronizada para a fibrose nefrogênica sistêmica. A terapia mais efetiva parece ser aquela que objetiva a maior normalização da função renal^{1,2}. Esteroides orais e tópicos, imunoglobulina endovenosa, calcipotriol em pomada, ciclofosfamida, ciclosporina, talidomida, interferon-alfa, psoraleno, pentoxifilina, metotrexato, plasmaférese, terapia fotodinâmica, ultravioleta e etanercept foram todos tentados com sucessos variados^{1,2}. O mesilato de imatinib e a fotoférese extracorpórea também foram utilizados.

Tem sido relatada melhora com o transplante renal, porém de forma não universal entre os doentes^{1,2}.

À exceção da restrição de exposição aos agentes de contraste à base de gadolínio, não há métodos preventivos efetivos relatados^{1,2}. Devido à ampla divulgação da doença entre radiologistas e nefrologistas, a incidência da fibrose nefrogênica sistêmica está em declínio^{1,2}.

Referências bibliográficas

1. Igreja ACM, Mesquita KC, Copwer SE, Costa IMC. Nephrogenic systemic fibrosis: concepts and perspectives. *An Bras Dermatol*. [online]. 2012;87(4):597-607.
2. Issa N, Poggio ED, Fatica RA, Patel R, Ruggieri PM, Heyka RJ. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(2):95-7.

Outras alterações do colágeno e das fibras elásticas

Certas drogas podem provocar quadros símiles a *cutis laxa*/pseudoxantoma elástico (penicilina, isoniazida, L-triptofano, D-penicilamina), anetodermia (penicilamina), elastose perfurante serpiginosa (tiopronin, D-penicilamina).

Dermatoses ictiosiformes

Algumas drogas podem provocar reações teciduais ictiosiformes, cuja histopatologia sugere a ictiose vulgar, com hiperortoceratose laminada com uma camada granulosa diminuída ou ausente, tendo em alguns casos a presença de eosinófilos. Essas drogas incluem a clofazimina, o alopurinol, hidroclorotiazida, ácido nicotínico, dirazina, ergocalciferol e agentes redutores de lipídes.

Reação ou dermatite granulomatosa intersticial à droga

A literatura tem relatado casos de erupções compostas por placas papulosas não pruriginosas, com arranjo anular, eritematosas ou violáceas, acometendo a porção interna dos braços, coxas (Figuras 14 e 15) e áreas intertriginosas, as quais se associavam a um padrão histopatológico definido com infiltrado histiocitário e linfocitário intersticial acompanhado pela degenera-



Figura 14 Reação ou dermatite granulomatosa intersticial por medicamento.



Figura 15 Reação ou dermatite granulomatosa intersticial por medicamento.

ção das fibras colágenas e elásticas, mimetizando lesões iniciais do granuloma anular. Geralmente há uma dermatite de interface vacuolar. Eventualmente, linfócitos transformados com núcleos convolutos hiper cromáticos encontram-se dispostos no interstício ou ao longo da junção dermoepidérmica.

Clinicamente, as lesões mimetizam linfoma cutâneo de células T, eritema anular centrífugo, granuloma anular e lúpus eritematoso. As drogas implicadas na origem desses quadros incluem os bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA, betabloqueadores, redutores de lipídeos, anti-histamínicos, anticonvulsivantes e antidepressivos. Frequentemente o paciente utiliza duas ou mais das drogas referidas anteriormente. A retirada das drogas promove resolução do quadro. As drogas relatadas na literatura como causadoras de reação granulomatosa intersticial a droga são referidas na Tabela 4.

Tabela 4 Drogas desencadeadoras de reação granulomatosa intersticial

- Reação medicamentosa: placas eritemato-violáceas com preferência nas áreas intertriginosas, braços e porção medial das coxas. Sinonímia: dermatite granulomatosa intersticial induzida por droga.
- Drogas relacionadas:
 - Inibidores dos canais de cálcio
 - Furosemida
 - Inibidores da enzima conversora da angiotensina (I-ECA)
 - Betabloqueadores
 - Ganciclovir
 - Antagonista muscarínico (darifenacin)
 - Agentes antilipêmicos
 - Anti-histamínicos
 - Antidepressivos
 - Agentes imunobiológicos (adalimumab, infliximab, etanercept, trastuzumab, anakinra)
 - Ervas chinesas
 - Ingestão de dieta vegetariana (soja)
 - Senosídeos (senne)
 - Fluindiona (anticoagulante oral)

J Am Acad Dermatol. 2005;52(4):712-3; J Am Acad Dermatol. 2004;51(2 suppl):S105-7; Br J Dermatol. 2004;150(5):1035-7.

Referências bibliográficas

1. Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. J Cutan Pathol. 1998;25:72-8.
2. Martin G, Canueto J, Santos-Briz A, Alonso G, Unamuno PD, Cruz JJ. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis associated with trastuzumab. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:493-4.
3. Yazganoglu KD, Tambay E, Mete O, Ozkaya E. Interstitial granulomatous drug reaction due to thalidomide. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:490-3.
4. Deng A, Harvey V, Sina B, Strobel D, Badros A, Junkins-Hopkins JM, Samuels A, Oghlikhan M, Gaspari A. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. Arch Dermatol. 2006;142:198-202.
5. Martorell-Calatayud A, Balmer N, Cardenas Cardona LF, Teague D. Interstitial granulomatous drug reaction to adalimumab. Am J Dermatopathol. 2010;32:408-9.
6. Regula CG, Hennessy J, Clarke LE, Adams DR, Ioffreda MD, Graber EM, Helm KF. Interstitial granulomatous drug reaction to anakinra. J Am Acad Dermatol. 2008;59(2 suppl 1):S25-7.

Reações locais

A injeção de INF β -1b, bem como a injeção de outros agentes biológicos para o tratamento de esclerose múltipla, psoríase, micose fungoide e

outras condições podem causar no local o surgimento de placas esclerodermiformes ou eritematosas, nódulos ou úlceras cutâneas.

Toxicidade com uso local

A absorção sistêmica de medicamentos de uso local varia com a integridade da pele, a idade da pessoa, o tempo de contato, o grau de oclusão, a área da pele em contato com a droga e outros fatores relacionados à droga e/ou veículo. As reações adversas irão igualmente variar com esses fatores, levando a reações locais ou sistêmicas.

Nesses casos, as crianças serão, via de regra, as mais afetadas: a assepsia de prematuros com etanol ou metanol pode causar necrose da pele; crianças podem apresentar altos níveis séricos de etanol ou metanol, ou mesmo intoxicação sistêmica, pelo uso de compressas embebidas nessas drogas ou após preparo da pele para procedimentos cirúrgicos; o uso de ácido bórico nos neonatos pode levar à intoxicação e o de benzocaína tópica na pele lesionada pode causar meta-hemoglobinemia; sinais cushingoides são evidentes com o uso de hidrocortisona tópica nos neonatos; o uso de lindano pode levar ao aparecimento de convulsões e outros sintomas de origem central, assim como o uso de hexaclorofeno e antissépticos à base de iodo pode causar hipotireoidismo. Mesmo colírios ou gotas nasais podem causar reações nas



Figura 16 Reação local com eritema e edema por reação retardada (surgimento após 72 horas) no local de vacinação contra a Influenza.

crianças, como os colírios com ciclopentolato (que causa íleo paralítico ou intoxicação semelhante à da atropina no sistema nervoso central), felinefrina (que causa alterações pulmonares nos neonatos sensíveis) e atropina (levando a alterações de comportamento). Já se relataram casos de erupção fixa a droga pelo uso de gotas nasais com hidrocloreto de pseudoefedrina.

Necrose cutânea por cumarínicos

A warfarina atua inibindo a γ -carboxilação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, IV, IX, X, proteína C e S) no fígado. A proteína C e o fator VII são os de menor meia-vida, o fator VII é um amplificador da cascata de coagulação, tornando o sistema pró-coagulante redundante, e por sua vez a proteína C é crucial para o sistema anticoagulante, formando o complexo proteína C-trombomodulina-proteína S que inativa os fatores VIII e V da cascata de coagulação. Com a queda abrupta da proteína C há uma preponderância do sistema pró-coagulante sobre o anticoagulante, levando a trombose e necrose cutânea¹. Essa fisiopatologia é corroborada por alguns fatores, como o início das manifestações clínicas coincidindo com a queda dos níveis de proteína C, reversão do quadro clínico com a reposição de concentrado de proteína C e baixos níveis de atividade da proteína C na vigência das lesões¹.

A necrose por warfarina ocorre usualmente do 2º ao 5º dia do início do tratamento na ausência de heparina, e ocorre mais facilmente com doses maiores de warfarina^{2,3}. A incidência é quatro vezes maior em mulheres, com um pico na sexta e sétima décadas de vida. Apesar de 1/3 dos casos ocorrerem em portadores de deficiência parcial de proteína C, a maioria dos casos ocorre em pessoas com atividade normal da proteína C³.

As áreas afetadas geralmente são áreas com proeminente tecido gorduroso adjacente, como coxas, quadril e mamas. A dor é, geralmente, o primeiro sinal, seguido de eritema bem demarcado, o qual se torna hemorrágico e então necrótico³. Púrpura retiforme pode ser vista no interior ou nas bordas das lesões (Figuras 17 e 18). A histologia revela trombose da maioria dos vasos dérmicos. O tratamento é a administração de vitamina K e heparina em dose terapêutica. O concentrado de proteína C deve ser considerado sempre que disponível³.



Figura 17 Necrose cutânea pela varfarina. Detalhe à direita do exame histopatológico demonstrando trombose vascular sem vasculite.



Figura 18 Evolução da doente da Figura 17 com necrose cutânea pela varfarina. Detalhe à direita do exame histopatológico demonstrando trombose vascular sem vasculite.

Referências bibliográficas

1. Piette W. Cutaneous manifestations of microvascular occlusion syndromes. In: Bologna JL, et al. Dermatology. 2nd ed. Spain: Elsevier; 2008. p. 339-40.

2. Robson K, Piette W. The presentation and differential diagnosis of cutaneous vascular occlusion syndromes. *Adv Dermatol.* 1999;15:53-82.
3. Comp PC, Elrod JP, Karzenski S. Warfarin induced skin necrosis. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:293-8.

Necrose cutânea pela heparina

O uso de heparina por via intravenosa ou subcutânea também pode originar necrose cutânea, clinicamente indistinguível da necrose pela varfarina^{1,2}. A necrose cutânea pela heparina surge em torno do 5º ao 10º dia do tratamento³⁶. Os achados histopatológicos são similares aos da warfarina e de outras síndromes de oclusão microvascular³. As regiões mais acometidas são a parede abdominal, as extremidades superiores e inferiores, o nariz e o dorso das mãos³.

Referências bibliográficas

1. Nadir Y, Mazor Y, Reuven B, Sarig G, Brenner B, Krivoy N. A fatal case of enoxaparin induced skin necrosis and thrombophilia. *Eur J Haematol.* 2006;77(2):166-8.
2. Prasad HK, Govindarajan R. Heparin-induced skin necrosis associated with thrombocytopenia and acquired protein C and protein S deficiency. *Am J Hematol.* 2007;82(12):1116-7.
3. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg.* 2000;87(3):266-72.

Psoríase

Embora a psoríase seja geneticamente determinada e a sua evolução seja por surtos, alguns fatores são conhecidamente desencadeantes da doença, tais como fumo, consumo de álcool, elevado índice de massa corpórea, trauma, infecção, doenças endócrinas, retirada abrupta de corticosteroides sistêmicos ou tópicos potentes e algumas drogas¹.

Um estudo com 1.203 doentes com psoríase encontrou 23,2% dos pacientes utilizando mais que três medicações sistêmicas, com finalidades distintas, e desses doentes 11,1% usavam mais que dez medicamentos concomitantemente². Assim, deve-se avaliar criteriosamente essas medicações, as quais podem agravar a doença cutânea. As drogas relatadas como indutoras

ou agravantes de psoríase geralmente são referidas na literatura como relatos de casos, sem comprovação definitiva de causalidade entre esses fármacos e o início da psoríase².

Algumas drogas podem por várias vias interferir no curso da psoríase: (i) precipitação da psoríase “de novo” em indivíduos predispostos e não predispostos; (ii) exacerbação de lesões de psoríase preexistentes; (iii) indução de lesões na pele clinicamente normal em pacientes com psoríase; e (iv) desenvolvimento de psoríase resistente ao tratamento³. Algumas vezes decorrem de 4 a 12 meses entre a administração da droga e a deflagração ou o agravo da doença.

Há um verdadeiro espectro clínico dentro dos casos de psoríase provocada por droga, o qual pode variar desde psoríase em placas generalizada, pustulose palmoplantar até eritrodermia psoriática. As unhas e o couro cabeludo podem ser acometidos, tornando assim a distinção entre doença provocada pela droga e psoríase vulgar às vezes difícil.

A psoríase relacionada a medicamentos pode ser classificada em dois grandes grupos (psoríase induzida por droga e psoríase agravada por droga) (Figura 19).

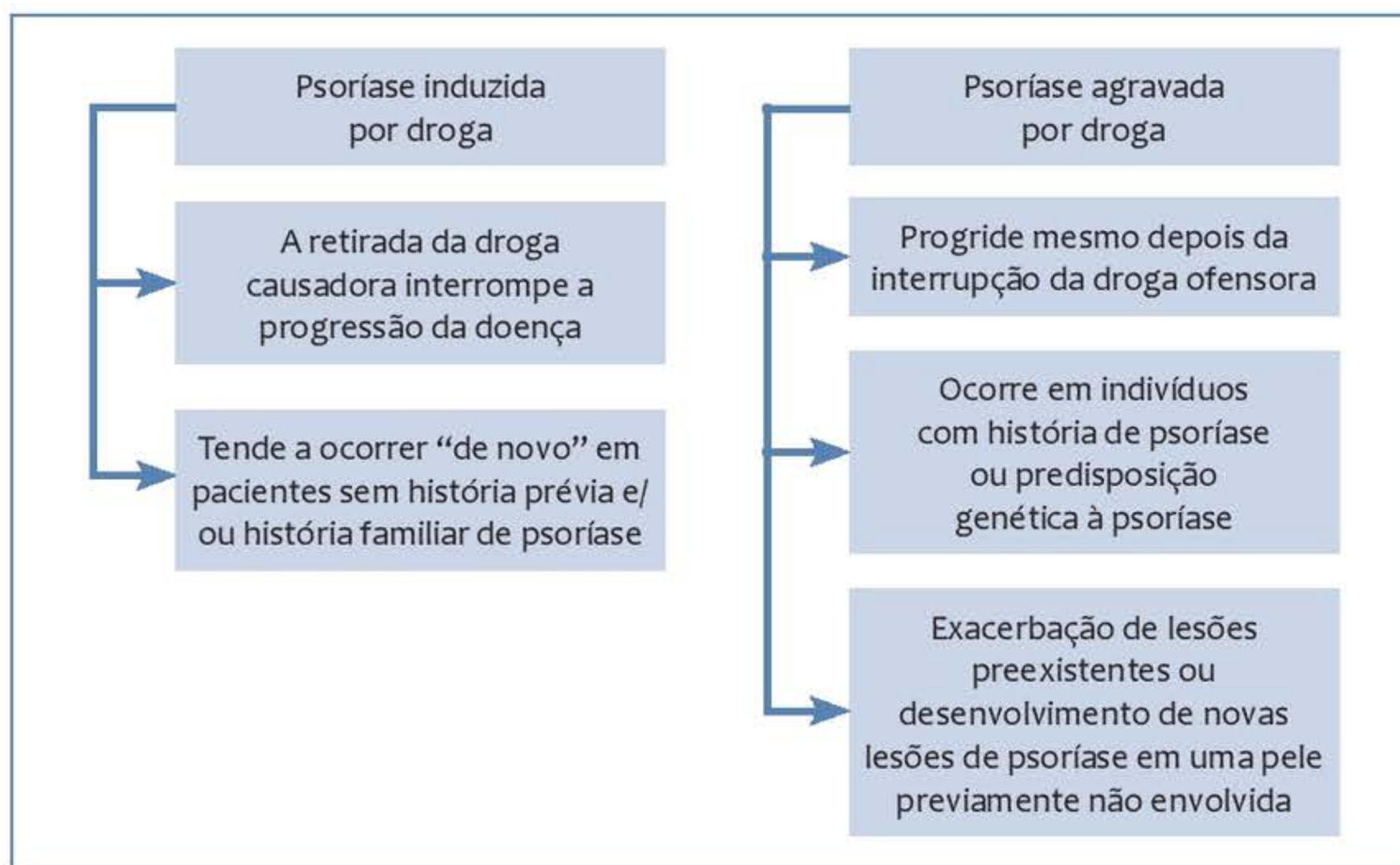


Figura 19 Classificação e características da psoríase relacionada a droga.

Entre as drogas mais comumente relatadas como provocadoras de psoríase encontram-se os betabloqueadores, o lítio e os antimaláricos. No entanto, há outras medicações relatadas na literatura (Tabela 5).

As biópsias cutâneas demonstram nestes casos hiperplasia epidérmica psoriasiforme, diminuição da camada granulosa e focos de neutrófilos na paraqueratose, acompanhados por dermatite de interface, alterações epiteliais eczematosas, eosinofilia, disceratose focal e, particularmente nos casos associados com betabloqueadores, um infiltrado liquenoide. Esses casos diferenciam-se da psoríase pela ausência de uma verdadeira diátese psoriasiforme, identificada pelos capilares das papilas dérmicas com aspecto tortuoso em aposição com uma epiderme suprapapilar adelgada. Contudo, o quadro histopatológico pode ser indistinguível da psoríase.

Referências bibliográficas

1. Kim KG, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? J Clin Aesthetic Dermatol. 2010;3(1):32-8.

2. Zahl V, Gerdes S, Mrowietz U. Co-medication in patients with severe psoriasis: first results of a retrospective analysis in 1203 hospitalized patients in Germany. Presented at: the 4th International Congress. The Royal College of Physicians; December 1–3, 2005; London, England.

Tabela 5 Agentes referidos como drogas provocadoras de psoríase

Agentes mais frequentemente associados	Betabloqueadores Lítio Antimaláricos
Outros agentes associados	Antibióticos Anti-inflamatórios não hormonais Interferons Terbinafina Benzodiazepínicos
Agentes menos comumente associados	Digoxina Clonida Amiodarona Quinidina Sais de ouro Inibidores do TNFα Imiquimod Fluoxetina Cimetidina Genfibrozil Bupropiona

3. Tsankov N, Irena A, Kasandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:159-65.

Líquen plano

O interferon alfa 2 (INF α -2), assim como as vacinas para hepatite B, *Influenza* e vacina MMR-DTaP-IPV, tem capacidade para iniciar ou exacerbar lesões de líquen plano¹⁻³ (Figura 20).

Referências bibliográficas

1. Criado PR, de Oliveira Ramos R, Vasconcellos C, Jardim Criado RF, Valente NY. Two case reports of cutaneous adverse reactions following hepatitis B vaccine: lichen planus and granuloma annulare. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(5):603-6.
2. Sato NA, Kano Y, Shiohara T. Lichen planus occurring after influenza vaccination: report of three cases and review of the literature. *Dermatology*. 2010;221(4):296-9.
3. Ghasri P, Roehmholdt BF, Young LC. A case of lichen planus following Tdap vaccination. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):1067-9.

Lúpus eritematoso

Certas drogas podem exacerbar o lúpus eritematoso sistêmico (LES) subjacente ou induzir uma doença lúpus-símile, também conhecida como lúpus eritematoso induzido por droga (LEID) em doentes sem história pré-



Figura 20 Erupção líquen plano-símile após a segunda dose da vacina da hepatite B.

via da doença¹. O LEID é uma síndrome temporalmente relacionada à exposição contínua a uma droga, que se resolve após a retirada do fármaco, e cuja incidência é estimada como cerca de 10% dos casos de LES¹. Cerca de 80 drogas têm sido implicadas no desencadeamento do LEID. De forma similar ao lúpus eritematoso idiopático, o LEID pode ser dividido em sistêmico, cutâneo subagudo e cutâneo crônico¹. O LEID do tipo cutâneo crônico é raramente relatado na literatura e geralmente se refere aos agentes fluorouracil e agentes biológicos¹.

As drogas mais frequentemente envolvidas no LEID sistêmico são hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina, quinina e minociclina¹⁻¹⁰. As drogas relacionadas com o LEID subagudo incluem muitas das medicações mais comumente utilizadas na medicina, particularmente agentes anti-hipertensivos, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e diuréticos tiazídicos (Tabelas 6 e 7)¹. Mais recentemente, terbinafina, bupropiona, acebutolol, lansoprazol e pantoprazol, leflunomida e antagonistas do TNF- α e outros biológicos têm sido implicados nestas reações¹.

Tabela 6 Drogas associadas com lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido por droga

Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida
Bloqueadores dos canais de cálcio	Diltiazem, verapamil, nifedipina, nitrendipina
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	Cilazapril
Betabloqueadores	Acebutolol
Ticlopidina	
Estatinas	
Agentes biológicos	Infliximab, etanercept, efalizumab, adalimumab
Tamoxifeno	
Antifúngicos	Terbinafina, griseofulvina
Anti-inflamatórios não hormonais	Piroxicam, naproxeno
Antidepressivos	Bupropiona
Inibidores da bomba de prótons	Lansoprazole, pantoprazole
Interferon beta	
Leflunomida	
Docetaxel	

Tabela 7 Drogas implicadas na origem do lúpus eritematoso induzido por droga senso lato

Categoria farmacológica	Alto risco	Risco moderado	Risco baixo	Risco muito baixo
Antiarrítmicos	Procainamida (15-20%)	Quinidina (< 1%)		Disopiramida, propafenona
Anti-hipertensivos	Hidralazina (5-8%)		Metildopa, captopril, acebutol	Clonidina, enalapril, labetalol, minoxidil, pindolol, prazosin
Antipsicóticos			Clorpromazina	Clorprotixeno, carbonato de lítio, fenzina
Antibióticos			Isoniazida, minociclina	Nitrofurantoína
Anticonvulsivantes			Carbamazepina	Etosuximida, fenitoína, primidona, trimetadiona
Antitireoidianos			Propiltiouracil	
Anti-inflamatórios não hormonais			D-penicilamina, sulfassalazina	Fenilbutazona
Diuréticos				Clortalidona, hidroclortiazida
Antilipêmicos				Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina
Agentes biológicos				Etanercept, infliximab, adalimumab, INF-α, IL-2

Vedove et al.¹¹ classificaram as drogas causadoras de LESID em diferentes categorias de risco para induzir a doença (Tabela 7).

Lúpus eritematoso sistêmico induzido por droga (LESID)

Constitui uma forma muito similar ao LES idiopático¹. No LESID não se observa diferenças na distribuição entre os gêneros, ou pelo menos há menor predileção pelo sexo feminino em relação ao LES; além disso, a popu-

lação acometida tem faixa etária maior do que no LES idiopático¹. Nota-se que certas manifestações cutâneas “inespecíficas”, tais como púrpura, eritema nodoso e fotossensibilidade, são mais frequentes no LESID do que no LES idiopático¹. Em oposição, sinais característicos do LES idiopático como eritema malar, lesões discoides, ulcerações mucosas, alopecia e fenômeno de Raynaud estão frequentemente ausentes no LESID¹. Deve ser salientado, entretanto, que características clássicas como eritema malar e lesões discoides podem ser frequentemente encontradas quando o LESID é causado por agentes anti-TNF α , especialmente o infliximab¹. Outros sinais que frequentemente acompanham o LESID incluem tanto lesões de urticária, como também urticária vasculite, além de livedo reticular, púrpura palpável, bolhas, ulcerações cutâneas e nódulos ulcerados¹. Em relação aos sintomas sistêmicos, frequentemente os doentes são acometidos por febre e artralgias, as quais estão presentes em 90% dos casos, além de frequentemente constituírem as únicas manifestações clínicas do LESID. Mialgia pode estar presente em 50% dos doentes¹. Podem ainda ocorrer pleurisia e pericardite, enquanto que o sistema nervoso e o aparelho renal geralmente não são acometidos¹. Tanto manifestações hepáticas como pulmonares, embora raras, são comuns no LESID desencadeado pela minociclina¹.

As características laboratoriais típicas do LESID consistem na positividade dos anticorpos antinucleares, com padrão homogêneo, enquanto que positividade do DNA dupla hélice (DNAds) e dos antígenos nucleares extraíveis é menos comum¹. Anticorpos anti-histona são positivos em 95% dos casos do LESID e seus títulos, em conjunto com os do FAN, declinam frequentemente com a resolução da doença¹.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido por droga (LECSID)

O LECSID é a forma mais comum de lúpus cutâneo induzido por droga¹. Essa forma de lúpus tem incidência em faixa etária maior do que os casos que ocorrem como lúpus eritematoso cutâneo subagudo idiopático, provavelmente porque muitas das drogas que o induzem são medicamentos de uso cardiológico empregados por doentes em idade mais avançada¹. Parece haver uma leve predileção por mulheres. O tempo de instalação do

quadro após introdução da droga varia entre 4 e 20 semanas², porém há caso de LECSID que se manifestou após anos de uso da medicação ofensora³.

O LECSID é similar em características clínicas e laboratoriais ao LECS idiopático⁴. As manifestações cutâneas no LECSID são mais disseminadas, com envolvimento frequente dos membros inferiores, o que é raro na forma idiopática¹. Inclusive, uma apresentação bolhosa ocorre mais frequentemente no LECSID, em relação ao LECS idiopático⁵. As bordas ativas das lesões anulares do LECSID podem sofrer alterações vesicobolhosas como resultado do descolamento por apoptose da epiderme basal que resulta da intensa dermatite de interface por vezes observada na forma do LECSID¹. A forma eritema multifforme-símile de LECSID pode ocorrer não raramente¹. Lesões de vasculite cutânea também podem ocorrer no LECSID, geralmente nos membros inferiores. Como manifestações sistêmicas podem haver artrite, serosite e outras vísceras são infrequentemente acometidas¹. A incidência de autoanticorpos anti-Ro(SSA) é menor do que no LECS idiopático e ainda há controvérsia na literatura quanto a se os anticorpos anti-histona são ou não marcadores sorológicos do LECSID⁵⁻⁷. O anticorpo anti-DNA dupla hélice geralmente está ausente e anemia, leucopenia e plaquetopenia raramente são encontradas¹.

A maioria dos doentes apresenta melhora ou resolução das lesões clínicas em um período dentro de 8 semanas da retirada da droga e diminuição dos títulos do anticorpo Ro(SSA), se presente, dentro de 8 meses de retirada da droga⁸.



Figura 21 Lúpus subagudo eritemato-escamoso desencadeado por isoniazida.

Lúpus eritematoso cutâneo crônico induzido por droga (LECCID)

Constitui uma forma muito rara do lúpus cutâneo induzido por droga. Geralmente relacionado a agentes fluorouracil, especialmente tegafur e uracil-tegafur (UFT) ou ainda a agentes biológicos como infliximab e etanercept^{1,9,10}.

Esses doentes geralmente se apresentam com lesões discoides clássicas em áreas de fotossensibilidade, como na face, no tronco superior e nos braços. O FAN positivo ocorre em 66% dos doentes, porém os anticorpos anti-ENA e anti-DNA dupla hélice geralmente estão ausentes, bem como os anti-histona^{1,9}. Tal como no lúpus eritematoso cutâneo crônico idiopático, achados como anemia, leucopenia e plaquetopenia estão raramente presentes. Na maioria dos casos as lesões regredem ou melhoram após 5 semanas da retirada da droga, com uma queda paralela nos títulos do FAN, de forma que este negativa dentro de 10 semanas¹.

As principais manifestações das diferentes formas do lúpus eritematoso induzido por droga encontram-se na Tabela 8¹.

Na Tabela 9 podemos observar as principais diferenças entre o lúpus eritematoso sistêmico idiopático, o induzido por droga e em particular o induzido por agentes biológicos anti-TNF α ¹¹.



Figura 22 Lúpus tímido (lesão malar infiltrada) em doente sob tratamento da psoríase com infliximab.

Tabela 8 Características cutâneas clínicas, sistêmicas e laboratoriais das três formas do lúpus eritematoso (LE) induzido por droga

Tipo de lúpus	Características cutâneas	Acometimento extracutâneo	Exames laboratoriais	Achados de imunopatologia
LE sistêmico	Púrpura, eritema nodoso, fotossensibilidade, urticária e urticária vasculite. Geralmente estão ausentes eritema malar, ulcerações mucosas, fenômeno de Raynaud e alopecia	Febre, artralgia, mialgia, pleurisia, pericardite	Anemia leve ou ausente, leucopenia e plaquetopenia, elevação do VHS	FAN, anti-histona
LE cutâneo subagudo	Lesões anulares policíclicas e/ou pápulo-escamosas, lesões eritema polimorfo-símiles, vasculite	Artrite, serosite	Anemia, leucopenia e plaquetopenia geralmente ausentes	FAN, anti-Ro(SSA), anti-La(SSB)
LE cutâneo crônico	Lesões discoides clássicas e, eventualmente, lesões túmidas	Geralmente ausente	Geralmente ausentes	FAN

Referências bibliográficas

1. Marzano AV, Vessoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*. 2008;18:935-40.

2. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSA positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003;139:45-9.

3. Amerio P, Innocente C, Feliciani C, Angelucci D, Gambi D, Tulli A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after 5 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Dermatol*. 2006;16:281-3.

4. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006;15:757-61.

5. Marzano AV, Borghi A, Mercogliano M, Facchetti M, Caputo R. Nitrendipine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Dermatol*. 2003;13:213-6.

6. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:65-70.

7. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:315-6.

8. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSA positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003;139:45-9.

9. Yoshimasu T, Hiroi A, Uede K, Furukawa F. Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). *Eur J Dermatol*. 2001;11:54-7.

Tabela 9 Características e diferenças entre o lúpus eritematoso idiopático, o induzido por droga e o desencadeado por agentes anti-TNF α

Características	Lúpus eritematoso sistêmico idiopático	Lúpus eritematoso induzido por droga	Lúpus eritematoso induzido por agente anti-TNF α
Idade de início	Idade reprodutiva	Idade mais avançada	Idosos
Mulheres:homens	9:1	1:1	5:1
Curso clínico	Crônico, recidivante	Remite com retirada da droga	Remite com retirada da droga
Gravidade dos sintomas	Grave a leve	Geralmente leve	Geralmente leve
Febre	80%	40%	50%
Mialgia	80%	44-57%	29%
Artrite/artralgia	80%	18-63%	31-51%
Serosite	20-40%	5-50%	3-24%
Envolvimento de órgãos internos (renal e neurológico)	Comum	Raro	Raro
Acometimento cutâneo	54-70% (eritema malar, lesão discoide, ulceração oral, fotossensibilidade)	< 5-25% (púrpura e fotossensibilidade)	67% (erupção)
FAN	> 99%	> 99%	> 99%
ENA	Acima de 30%	< 5%	Acima de 10%
Anti-histona	Acima de 50%	Acima de 95%	Acima de 57%
Anti-DNA dupla hélice	50-70%	< 5%	70-90%
Hipocomplementenemia	51%	< 1%	59%

10. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alfa agents. Semin Arthritis Rheum. 2008;37:381-7.

11. Vedove CD, Giglio MD, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. Arch Dermatol Res. 2009;301:99-105.

Pênfigo e penfigoide induzidos por drogas

Penfigoide induzido por droga

Cerca de 30 drogas (Tabela 10) são aceitas como indutoras do penfigoide bolhoso (PB) ou do penfigoide cicatricial (PC) ou capazes de agravar a doença preexistente¹. Elas pertencem a uma ampla variedade de grupos farmacológicos, sendo a maioria relatada como causadora da doença sob a forma de relatos de caso¹. Frequentemente, os compostos thiol e os derivados sulfonamida são implicados em sua origem (Tabela 11)¹.

Desta forma, os agentes anti-inflamatórios, as drogas cardiológicas e antibióticos derivados das penicilinas são as classes medicamentosas que mais são referidas como indutoras do penfigoide¹.

Tabela 10 Lista de medicamentos relacionados ao penfigoide induzido por droga

Amoxicilina	Omeprazol
Ampicilina	Penicilamina
Arsênico	Penicilina
Azopropazona	Practolol
Captopril	Psoralênicos
Clonidina	Risperidona
Dactinomicina (actinomicina D)	Salicilazosulfapiridina
Enalapril	Thiopronina
Flupenthixol	Tiobutarit
Fenacetina	Tolbutamina
Furosemida	Ácido mefenâmico
Ibuprofeno	Metildopa
Iodeto de potássio	Nadolol
Interleucina 2	

Tabela 11 Drogas contendo compostos thiol e derivados sulfonamida relatados como indutores de penfigoide

Compostos thiol	Derivados sulfonamida
D-penicilamina	Sulfonamida
Tiobutarit (d-penicilina-análogo)	Furosemida
Tiosulfato sódico de ouro	Tolbutamida
Captopril	Sulfassalazina
Flupenthixol	
Thiopronina	

No caso da D-penicilamina, o período de uso da droga que precede a erupção tipo penfigoide bolhoso ou cicatricial pode variar entre 1 e 46 meses¹. Após a retirada da D-penicilamina, obteve-se uma marcada melhora do quadro com o uso de imunossupressores por período entre 1 e 2 meses¹.

A furosemida, um diurético de alça derivado das sulfonamidas, é citado como um dos principais medicamentos entre as drogas indutoras de PB¹. O período de uso da droga até o surgimento do PB varia entre 3 semanas e 9 anos. Em muitos casos as lesões demonstram características marcantes de fotossensibilidade e foram sugestivas clinicamente de pseudoporfiria ou epidermólise bolhosa adquirida¹.

O captopril e o enalapril, com conhecidas propriedades de induzir acantólise *in vivo* e *in vitro*, têm sido ocasionalmente relatados como indutores de PB¹. O practolol e o nadolol foram relatados como indutores do penfigoide cicatricial¹.

Foram relatados três casos de penfigoide bolhoso desencadeados pela vacina anti-influenza^{2,3}.

Há casos de drogas que desencadeiam penfigoide bolhoso ou cicatricial por contato com a pele (Tabela 12)¹.

Vários mecanismos têm sido propostos para o desencadeamento do penfigoide bolhoso por drogas, porém nenhum é capaz de explicar totalmente o fenômeno¹. Um mecanismo não imune proposto implica os grupos thiol de várias dessas drogas como sendo capazes de induzir destacamento da epiderme na zona de membrana basal sem envolver a formação de anticorpos¹. Em oposição, as drogas indutoras podem atuar como haptenos alterando a antigenicidade da lâmina lúcida ou a ancoragem entre a célula e esta estrutura, e induzir a formação de autoanticorpos, de maneira similar, porém de

Tabela 12 Drogas indutoras de penfigoide bolhoso e penfigoide cicatricial atuando como contactantes

Penfigoide bolhoso	Penfigoide cicatricial
Antralina	Epinefrina
Benzoato de benzila (30%)	Idoxuridina
Coaltar (Figuras 23 e 24)	Pilocarpina
5-fluorouracil	Timolol
Fita adesiva de iodophor	



Figura 23 Paciente com psoríase que desenvolveu penfigoide bolhoso após uso tópico de coaltar.



Figura 24 Paciente com psoríase que desenvolveu penfigoide bolhoso após uso tópico de coaltar.

forma não idêntica, ao PB idiopático¹. Algumas drogas, como a penicilamina, podem ser um elemento-chave de atuação sobre o sistema imune, possivelmente diminuindo a atividade supressora das células T CD8⁺, o que resulta em uma produção exagerada de diferentes autoanticorpos¹. Isso poderia explicar o porquê do aparecimento de diferentes doenças bolhosas autoimunes, como penfigoide bolhoso, pênfigo vulgar ou dermatose por IgA linear em doentes sob tratamento prolongado com D-penicilamina¹.

Basicamente há dois pré-requisitos para o diagnóstico correto do penfigoide induzido por droga: (i) preencher o algoritmo dermatopatológico e imunopatológico para diagnóstico de doença bolhosa subepidérmica autoimune, e (ii) evidência de uma dada droga envolvida no seu desencadeamento ou agravo¹.

Pênfigo induzido por droga

Diferentes fatores podem causar a doença, e são contidos no acrônimo PEMPHIGUS: *P*esticidas, *M*alignidade, *P*harmacos, *H*ormônios, *I*nfecções e *I*munizações, *G*astronomia, *U*ltravioleta e *S*tress⁴. Assim, quando atendemos um doente com pênfigo se faz importante atentar para esses aspectos, uma vez que, afastando alguns fatores causais, pode-se por vezes reduzir a necessidade de medicamentos para tratar a doença⁴.

O pênfigo induzido por drogas é uma variante bem estabelecida de pênfigo⁵. No entanto, a droga pode atuar como desencadeadora da doença e após sua retirada o quadro do pênfigo pode regredir, ou apenas desencadear a doença que mantém seu curso independentemente da retirada da droga⁵.

As drogas podem assim causar pênfigo, no entanto geralmente há mais de um fator que atua precipitando a doença⁴.

Há três grupos de estrutura química que podem causar pênfigo:

1. Drogas com radical sulfidril (drogas thiol ou drogas SH).
2. Drogas fenóis.
3. Drogas não thiol e não fenol.

Como já referido com os penfigoides, o grupo thiol pode provocar também acantólise por inibição de enzimas que agregam os queratinócitos,



Figura 25 Pênfigo induzido por captopril.

ativação de enzimas, como o ativador do plasminogênio, o qual desagrega queratinócitos, distúrbio da adesão celular pela formação de pontes cisteína-thiol ao invés de pontes adequadas cisteína-cisteína, e formação de um neo-antígeno por reação imune⁴. Cerca de 7% dos doentes usando peniclinamina por pelo menos 6 meses desenvolvem pênfigo⁶.

O mecanismo proposto para a patogênese das drogas de grupo fenol é a liberação de citocinas (fator de necrose tumoral alfa e interleucina1 alfa) dos queratinócitos^{4,7}. Eles participam assim da regulação e síntese do complemento e proteases, como o ativador do plasminogênio, os quais participam da acantólise^{4,7}. O ácido acetilsalicílico, a levodopa e a heroína são exemplos de drogas fenólicas⁴.

Os anti-inflamatórios não hormonais, os inibidores da enzima convertora da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio, a glibencamida e a dipirona são exemplos de drogas não thiol e não fenol⁴.

Os bloqueadores dos canais do cálcio podem causar pênfigo, uma vez que o cálcio se faz necessário para a atividade de enzimas que participam da queratogênese e de desmogleínas que são cálcio-dependentes⁸.

Na Tabela 13 podemos observar as drogas implicadas na indução de pênfigo.

As formas de pênfigo induzido por drogas thiol parecem progredir para remissão espontânea em cerca de 50% dos casos, em oposição às formas

Tabela 13 Drogas implicadas na indução de pênfigo

Categoria farmacológica	Droga	
Thiols	Penicilamina	Thiamazole
	Captopril	5-thyopiridoxina
	Piritinol	Tiomalato sódico de ouro
	Thiopronina	Mercapto propionil glicina
	Piroxicam	
Antibióticos	Penicilina e derivados	Cefalosporinas
	Rifampicina	
Derivados pirazolônicos	Fenilbutazona	Aminofenazona
	Aminopirina	Oxifenilbutazona
	Azapropazona	Optalidon
Imunomoduladores	Interleucina 2	Interferon alfa
Miscelânea	Propranolol	Heroína
	Fenobarbital	Ácido acetilsalicílico
	Levodopa	Bloqueadores dos canais de cálcio
	Acetilsalicilato de lisina	Dipirona

desencadeadas por compostos não tiol, que remitem espontaneamente em apenas 15% dos casos⁵.

Devemos ressaltar que as drogas podem causar pênfigo quando usadas por via oral, porém também quando utilizadas por outras vias, como intranasal, intraocular, retal e vaginal, dando origem ao conceito de “pênfigo por contato”⁵. Assim, pela via tópica essas mesmas drogas podem alterar a estrutura cutânea, ativar mecanismos imunes e desencadear o pênfigo⁵.

Referências bibliográficas

1. Valssileva S. Drug-induced pemphigoide: bullous and cicatricial. Clin Dermatol. 1998;16:379-87.
2. Bodokh I, Lacour JP, Bourdet JF, et al. Reactivation de pemphigoide bulleuse apres vaccination antigrippale. Therapie. 1994;49:154.
3. Fournier B, Descamps V, Bouscarat F, et al. Bullous pemphigoid induced by vaccination. Br J Dermatol. 1996;135:153-4.
4. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol. 2011;29:455-7.
5. Brenner S, Bialy-Colan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol. 1998;16:393-7.

6. Marsden RA, Vanhegan RI, Walshe M, et al. Pemphigus foliaceus induced by penicillamine. *Br Med J*. 1976;4:1423-4.
7. Newby CS, Barr RM, Greaves MW, et al. Cytokine release and cytotoxicity in human keratinocytes and fibroblasts induced by phenols and sodium dodecyl sulfate. *J Invest Dermatol*. 2000;115:292-8.
8. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*. 1993;11:507-13.

Doenças virais tegumentares

Terapêuticas prolongadas com corticosteroides ou imunossupressores provocam ou exacerbam doenças cutâneas virais, como herpes simplex, herpes-zóster, verruga vulgar e o molusco contagioso.

Porfíria cutânea tardia

Pode ser induzida pela ingestão de álcool ou pela administração de contraceptivos orais no tratamento da menopausa e, mais raramente, por andrógenos, metrotexate, griseofulvina, quinidina e colchicina.

Hiperidrose

Pode ser causada por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, xantinas, drogas colinérgicas e simpatomiméticas.

Xerose

Frequentemente observada nos doentes que usam a isotretinoína para o tratamento da acne, é dependente da dose e reversível com a suspensão. Outras drogas envolvidas são os betabloqueadores, o lítio, a niacina, o tamoxifeno, a cimetidina, a ranitidina, a clofazimina e as drogas antilipêmicas.

Síndrome de alergia a múltiplas drogas

Propensão a reagir a múltiplas drogas, principalmente antibióticos, não relacionadas quimicamente.

Essa reação poderia ser mediada imunologicamente, o que hoje acredita-se ser pouco provável, ou ocorrer devido a um metabolismo alterado das drogas ou ainda via mecanismos inespecíficos comuns que levariam à liberação direta de mediadores. As mulheres são mais propensas a essa síndrome.

Síndrome de intolerância a múltiplas drogas

Esta síndrome acomete geralmente mulheres entre 30 e 50 anos, sem história verdadeira de alergia pessoal ou familiar. Os sintomas cutâneos são incomuns, sempre acompanhados por uma variedade de manifestações clínicas, como: lipotímia, fadiga, dispneia sem broncoespasmo, palpitações, taquicardia, tremores, tonturas, irritabilidade, ansiedade, cefaleia e distúrbios visuais, entre outros. As drogas envolvidas são os anti-inflamatórios não hormonais e quimioantibióticos, sendo que esses pacientes se consideram “alérgicos” a todas essas drogas, e em geral os médicos acabam concordando com o paciente. Muitas vezes os médicos ficam ansiosos e recusam-se a prescrever remédios para esses pacientes. A abordagem deve ser multidisciplinar, incluindo testes alérgicos que geralmente são negativos, e com investigação psicodiagnóstica que geralmente leva ao diagnóstico de depressão.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica induzida por droga

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: febre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), taquipneia (> 20 respirações / minuto), taquicardia (> 90 batimentos / minuto) e leucocitose (12.000 leucócitos/ mm^3 ou $> 10\%$ de formas imaturas). Há casos descritos na literatura de síndrome da resposta inflamatória sistêmica induzida por droga (azatioprina). Dentro de horas ou semanas após a introdução da azatioprina, ocorre o surgimento de febre com ou sem sintomas gastrointestinais. Por vezes o quadro clínico é confundido com uma infecção, devido à instalação de febre, hipotensão, náuseas, vômitos, artralgias e leucocitose, tornando tardia a retirada da droga. Caso a azatioprina seja reintroduzida, o quadro torna-se mais grave. Tem sido relatada a ocorrência de hepatite, nefrite e erupções cutâneas (em geral, eritema generalizado).

Síndrome de Nicolau ou embolia cutis medicamentosa

Constitui uma rara reação adversa a droga ocasionada pela injeção intramuscular de uma determinada droga¹. Foi descrita inicialmente por Freudenthal em 1924, e por Nicolau em 1925, em doentes com sífilis que receberam tratamento injetável com sais de bismuto¹. Os doentes que sofrem da síndrome de Nicolau experimentam dor intensa ao redor do local da injeção de uma droga imediatamente após a sua aplicação, o que é seguido pelo rápido desenvolvimento de eritema, uma mancha livedoide ou uma mancha hemorrágica². Esse quadro álgico e cutâneo é característico da síndrome de Nicolau. Essa reação pode progredir para necrose e ulceração de pele, tecido celular subcutâneo e plano muscular. A úlcera necrótica se cura após vários meses com cicatriz atrófica¹.

No nosso meio, Golcman et al.³ (1991) e Giovanneti et al.⁴ (1993) relataram respectivamente nos *Anais Brasileiros de Dermatologia* e na *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP* (hoje denominada *Clinics*) casos que denominaram de apenas “necrose tecidual” após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio. Várias drogas têm sido implicadas como potenciais causadoras da síndrome de Nicolau (Tabela 14)¹.

Após a dor intensa imediata no local da injeção, com palidez decorrente do reflexo de vasoespasmo, ocorre uma mácula eritematosa que

Tabela 14 Drogas envolvidas com desencadeamento da síndrome de Nicolau

Classe medicamentosa	Exemplos
Agentes anti-inflamatórios não hormonais	Diclofenaco, piroxicam, cetoprofeno, ibuprofeno, fenilbutazona
Antibióticos	Derivados de penicilina, tetraciclina, sulfapiridina, estreptomicina, gentamicina
Corticosteroides	Dexametasona, triamcinolona, parametasona, cortivazol, hidrocortisona
Antipsicóticos e antiepilépticos	Fenobarbital, clorpromazina
Vacinações	Difteria-tétano-pertussis, varicela
Anti-histamínicos	Difenidramina
Anestésicos locais	Lidocaína
Outros	Interferon-alfa, cianocobalamina, bismuto e vitamina K, pirazolona, meperidina

evolui depois de 24 horas para mácula lívida e violácea com extensões que lembram dendritos, a qual se torna equimótica e então necrótica⁵. A necrose frequentemente envolve o plano muscular e torna-se demarcada em um período de 1 a 2 semanas⁵. A escara geralmente se destaca e a ulceração resultante vai cicatrizando ao longo de meses, levando a uma cicatriz atrófica sem estruturas anexiais⁵. No entanto, a evolução é imprevisível, e a síndrome pode se associar a complicações como necrose cutânea extensa e disseminada, isquemia transitória ou permanente do membro ipsilateral, várias complicações neurológicas, necrose muscular isolada sem lesões cutâneas e infecção superimposta¹.

Os achados histopatológicos incluem trombose dos vasos na derme reticular, como evento primário ou secundário, com necrose de glândulas écrinas⁵. Constitui assim uma necrose asséptica e por vezes muscular observada no local de injeções intramusculares⁵.

A patogênese da síndrome de Nicolau ainda não se encontra esclarecida, porém a hipótese mais razoável é de que tenha origem vascular⁵. Várias teorias existem: i) uma injeção intra-arterial, periarterial ou perinervosa pode produzir intensa dor local e um vasoespasmó secundário próprio pela estimulação nervosa simpática, então conduzindo a isquemia com necrose cutânea e/ou muscular subsequente⁵; ii) pode ser relacionado às propriedades farmacológicas dos anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Os AINH inibem a síntese de prostaglandinas por inibição da ciclo-oxigenase. A necrose isquêmica ocorre depois do vasoespasmó que é induzido pela supressão das prostaglandinas pela droga⁶; iii) a droga injetada intra-arterialmente causa oclusão por embolização⁶. Nicolau descobriu histologicamente bismuto nas artérias periféricas; iv) a necrose isquêmica progride com ruptura vascular devido a um infiltrado perivascular inflamatório pela reação citotóxica da droga⁶; v) drogas lipofílicas penetram nos vasos sanguíneos de maneira similar ao que ocorre no embolismo gorduroso e induzem oclusão física⁶.

Embora a instalação da síndrome de Nicolau não possa ser prevista, a fim de reduzir o risco de dano tecidual o máximo possível, as injeções intramusculares devem ser aplicadas na região superolateral do músculo glúteo, utilizando-se a agulha mais longa possível para se alcançar o músculo⁶. Recomenda-se que a injeção seja executada utilizando-se o método de tração em

Z (Figura 26)⁷, e que injeções intramusculares não sejam repetidas na mesma região⁶. O método consiste em tracionar-se a pele e subcutâneo de forma que em plano vertical eles fiquem desalinhados com o plano muscular subjacente; a agulha deve ser inserida a 90°, o conteúdo, injetado e então retirada, de forma que uma vez removida a agulha a pele e seus planos sejam liberados pelo dedo do aplicador^{6,7}. Entretanto, deve-se sempre aspirar o êmbolo da seringa para verificar se algum vaso foi perfurado. Se dor intensa ocorrer durante a injeção, recomenda-se imediata cessação da aplicação⁶. Não se deveria nunca injetar mais que 5 mL de medicação em uma única aplicação, mesmo utilizando a técnica da tração em Z⁶. Pacientes de peso em torno de 90 kg necessitam de agulhas de 2 a 3 polegadas (5-7,5 cm), e um indivíduo de 45 kg, de agulhas de 1,25 a 1,45 polegadas de comprimento a fim de se alcançar o músculo adequadamente¹.

O diagnóstico diferencial da síndrome de Nicolau inclui embolia de colesterol cutânea, vasculite e embolização de mixoma cardíaco¹.

Não há terapia específica para a síndrome de Nicolau¹. Depende da extensão da necrose, varia de tópica até cirúrgica¹. Tratamento conservador

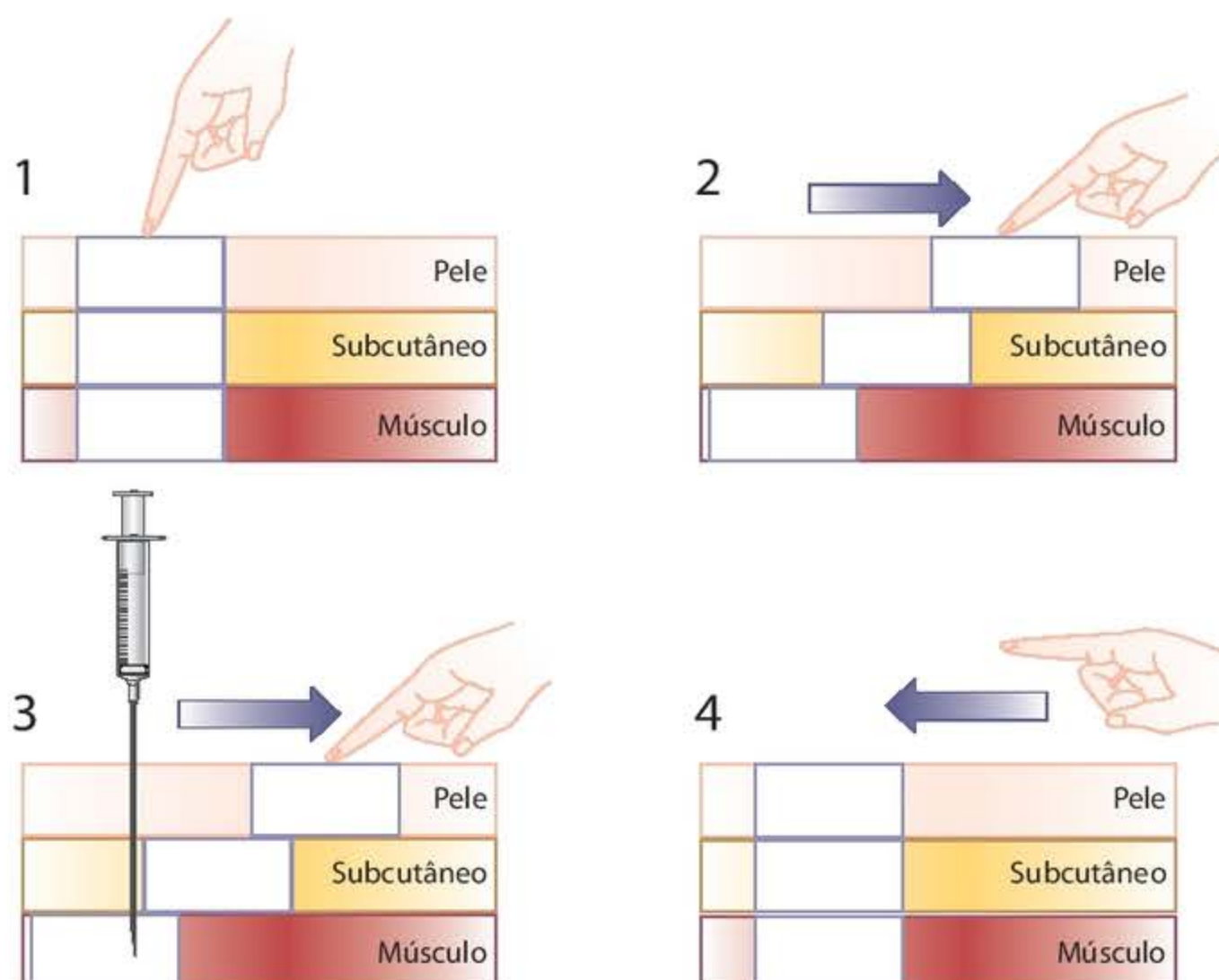


Figura 26 Método da tração em Z para aplicação medicamentosa intramuscular.

com desbridamento, controle de dor (analgesia) e curativos constitui a pedra angular do tratamento, em casos não extensos¹. O dano tecidual pode ser reversível na fase aguda da síndrome de Nicolau¹. O uso de agentes vasoativos como heparina subcutânea e pentoxifilina oral pode ser benéfico⁸, e intervenção cirúrgica pode ser necessária raramente¹.

Referências bibliográficas

1. Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication. *J Fam Commun Med*. 2012;19(1):52-3.
2. Ezzedine K, Vadoud-Seyedi J, Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration. *Br J Dermatol*. 2004;150:385-7.
3. Golcman B, Golcman R, Castro LGM, Mizoguchi M. Necrose tecidual após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio. *An Bras Dermatol*. 1991;66:65-9.
4. Giovannetti M, Marcel ACM, Borrelli Jr M, Ikejiri CI, Alonso N, Bianco PD. Necrose tecidual: efeito colateral do diclofenaco de sódio, relato de casos e discussão da fisiopatologia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1993;48:39-42.
5. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol*. 2006;45:1326-8.
6. Kim S-K, Kim T-H, Lee K-C. Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. *Arch Plast Surg*. 2012;39:249-52.
7. Taylor C, Lillis C, LeMone P, et al. *Fundamentals of nursing: the art and science of nursing care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Ocak S, Ekici B, Cam H, Tastan Y. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicilina treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:749.

Púrpuras pigmentosas crônicas

As púrpuras pigmentosas crônicas (PPC) constituem um grupo de desordens recidivantes e crônicas caracterizadas por uma erupção simétrica petequial e máculas pigmentares confinadas, em geral aos membros inferiores¹. Sua etiologia é mal compreendida e desconhecida. Extravasamento de hemácias na pele e/ou deposição marcada de hemossiderina são expressões clínicas cardinais da afecção¹.

Há uma variado número de padrões clínicos de PPC ou capilarites que podem representar características distintas da mesma doença com padrão histopatológico similar¹. No entanto, isso não influencia o manejo ou prognóstico¹. Tradicionalmente existem cinco padrões clínicos individualizados: a dermatose purpúrica pigmentada e progressiva (doença de Schamberg),

a púrpura anular telangiectásica (de Majocchi), o líquen aúreo, a púrpura eczematoide de Doucas e Kapetanakis e a dermatose liquenoide purpúrica e pigmentada de Gougerot-Blum¹. No entanto, existem formas raras e incomuns: púrpura pruriginosa de Lowenthal (1954), dermatose purpúrica e pigmentada transitória (Osment, 1960), dermatose purpúrica e pigmentada linear (Hersh & Schwayder, 1991), variante granulomatosa (Saito & Matsuoka, 1996), líquen purpúrico (Martin, 1958 & Harber 1958)¹.

A etiologia das diferentes PPC é desconhecida, porém vários fatores têm sido atribuídos à sua patogênese, como hipertensão venosa nos membros inferiores, exercícios, pendência gravitacional, fragilidade capilar, infecções focais, alergia de contato a corantes, roupas, ingestão alcoólica e ingestão de substâncias químicas¹. As drogas ou medicamentos são frequentemente referidos como agentes provocadores de PPC, especialmente a doença de Schamberg, e estão listadas na Tabela 15¹⁻²⁰.

Referências bibliográficas

1. Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. Pigmented purpuric dermatoses: an overview. Int J Dermatol. 2004;43:482-8.

2. Crowson NA, Magro CM, Zahorchak R. Atypical pigmentary purpura: a clinical, histopathological, and genotypic study. Hum Pathol. 1999;50:1004-12.

3. Erbagci Z, Tuncel A, Erkilic S, Ozkur M. Progressive pigmentary purpura related to raloxifene. Saudi Med J. 2005;26(2):314-6.

Tabela 15 Drogas referidas como causa de dermatose purpúrica pigmentada (púrpura pigmentosa crônica)

Acetaminofem	Dipiridamol
Ácido acetilsalicílico	Glipizida
Anti-inflamatórios não hormonais	Glibuzole
Adalin	Hidralazina
Antidepressivos	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Anti-histamínicos	Interferon-alfa
Agentes redutores de lípides	Injeções de acetato de medroxiprogesterona
Bloqueadores dos canais de cálcio	Meprobamato
Betabloqueadores	Raloxifeno
Carbromal	Reserpina
Clordiazepóxido	Tiamina

Erupção medicamentosa pitiríase rósea-símile

Vários medicamentos podem produzir uma erupção cutânea muito similar à pitiríase rósea idiopática¹. O reconhecimento da origem iatrogênica da erupção é crucial para se evitar um curso extremamente crônico para a doença e também obter uma recuperação mais rápida com a simples retirada da droga responsável¹. As drogas podem imitar, induzir ou agravar muitas dermatoses¹.

A frequência das erupções a droga pitiríase rósea-símiles é pouco estudada na literatura, entretanto Atzori et al.¹ na Itália em um estudo de farmacovigilância entre 2002 a 2005 estimaram que cerca de 2% das erupções medicamentosas tinham esse padrão. As principais drogas que causam esse tipo de erupção encontram-se listadas na Tabela 16¹⁻²⁰.

Referências bibliográficas

1. Atzori L, Pinna AL, Ferreli C, Aste N. Pityriasis rosea-like adverse reaction: review of the literature and experience of an Italian drug-surveillance center. Dermatol Online J. 2006;12(1):1.

Tabela 16 Medicamentos referidos como responsáveis por erupção tipo pitiríase rósea

Grupos farmacológicos	Drogas	
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)	Captopril, lisinopril e similares	
Anti-inflamatórios não hormonais	Nimesulida, ácido acetilsalicílico, paracetamol, naproxeno	
Antifúngicos	Griseofulvina, terbinafina	
Vacinas	BCG, varicela, hepatite B	
Outras	Alopurinol	Imatinib
	Betabloqueadores	Interferon
	Omeprazol	Compostos arsênicos
	Metronidazol	Barbitúricos
	Isotretinoína	Bismuto
	Ibersartan	Clonidina
	Hidroclorotiazida (associada a IECA)	Meprobamato
	Lítio	Nortriptilina
	Bismuto	Penicilina
	Sais de ouros	Rituximab
		Clozapina



Figura 27 Erupção pitiríase rósea-símile em doente com dermatofitose tratada com terbinafina. Observar a cura da tinha do corpo (hipercromia residual) e as lesões eritemato-escamosas lenticulares de pitiríase rósea.



Figura 28 Detalhe da Figura 27, nas lesões pitiríase rósea-símiles.

2. Gupta AK, Lynde CW, Lauzon GJ, Mehlmauer MA, Braddock SW, Miller CA, Del Rosso JQ, Shear NH. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):529-32.
3. Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendal WM. The captopril induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol*. 1980;116:902-5.
4. Steckelings UM, Artuc M, Wollschlaenger S, Wiehsutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:321-5.

5. Wilkin JK, Kirkendall WM. Pityriasis rosea-like rash from captopril. *Arch Dermatol.* 1982;118:186-7.
6. Ghersetich I, Rindi L, Teofoli P, Tsampau D, Palleschi GM, Lotti T. Eruzione cutanea da captopril pitiriasi rosea-like. *G Ital Dermatol Venereol.* 1990;125:457-9.
7. Atzori L, Ferreli C, Pinna AL, Aste N. Pityriasis rosea-like adverse reaction to lisinopril. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:743-5.
8. Yosipovitch G, Kuperman O, Livni E, Avinoach I, Halevy S. Pityriasis rosea-like eruption after anti-inflammatory and antipyretic medication. *Harefuah.* 1993;124:198-200.
9. Corke CF, Meyrick TR, Huskisson EC, Kirby JD. Pityriasis rosea-like rashes complicating drug therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1983;22:187-8.
10. Wolf R, Wolf D, Livni E. Pityriasis rosea and ketotifen. *Dermatologica.* 1985;171:355-6.
11. Bangash HK, Finch T, Petronic-Rosic V, Sethi A, Abramsohn E, Lindau ST. Pityriasis rosea-like drug eruption due to nortriptyline in a patient with vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):226-9.
12. Helfman RJ, Brickman M, Fahey J. Isotretinoin dermatitis simulating acute pityriasis rosea. *Cutis.* 1984;33:297-300.
13. Konstantopoulos K, Papadogianni A, Dimopoulou M, Kourelis C, Meletis J. Pityriasis rosea associated with imatinib. *Dermatology.* 2002;205:172-3.
14. Durusoy C, Alpsoy E, Yilmaz E. Pityriasis rosea in a patient with Behçet's disease treated with interferon alpha 2A. *J Dermatol.* 1999;26:225-8.
15. Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Presse Med.* 1996;25:1555-8.
16. Maize JC, Tomecki KJ. Pityriasis rosea-like drug eruption secondary to metronidazole. *Arch Dermatol.* 1977;113:1457-8.
17. Sasmaz S, Karabiber H, Boran C, Garipardic M, Balat A. Pityriasis rosea-like eruption due to pneumococcal vaccine in a child with nephrotic syndrome. *J Dermatol.* 2003;30:245-7.
18. De Keyser F, Naeyaert JM, Hindryckx P, Elewaut D, Verplancke P, Peene I, et al. Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:81-5.
19. Honl BA, Keeling JH, Lewis CW, Thompson IM. A pityriasis rosea-like eruption secondary to bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *Cutis.* 1996;57:447-50.
20. Kaplan B, Grunwald MH, Halevy S. Pityriasis rosea-like eruption associated with BCG vaccination. *Isr J Med Sci.* 1989;25:570-2.

Interações medicamentosas e reações adversas em grupos especiais

Interações medicamentosas relevantes ao dermatologista

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

As interações medicamentosas dependem de vários fatores, como idade, estado de saúde e fatores genéticos determinados pelo metabolismo hepático¹. Todas as interações medicamentosas envolvem a farmacocinética e farmacodinâmica das drogas²⁻⁴. Nas interações farmacocinéticas as drogas interagem na absorção, na distribuição, no metabolismo hepático e na excreção. As interações farmacodinâmicas ocorrem quando uma droga influencia outra sem alteração no nível plasmático da primeira. Geralmente ocorre um efeito aditivo entre elas.

A grande maioria das interações medicamentosas em dermatologia são farmacocinéticas, geralmente decorrentes de alterações do metabolismo hepático, envolvendo principalmente o sistema enzimático do citocromo P-450. Algumas dessas interações ameaçam a integridade da pessoa, outras causam apenas sintomas discretos. Algumas interações importantes para o dermatologista, pela frequência e/ou gravidade, serão lembradas a seguir.

A ingestão de álcool concomitante à de algumas drogas provoca reação de “*flush*”. As principais drogas são: disulfiram, griseofulvina, metronidazol, cefalosporina e hipoglicemiantes orais. As cefalosporinas, por sua vez, interagem com os aminoglicosídeos aumentando sua nefrotoxicidade.

Dentre as interações medicamentosas que inibem o metabolismo da droga, com consequente aumento de seu nível plasmático e efeito farmacológico, destacam-se: azatioprina e alopurinol (levando à pancitopenia), eritromicina e varfarina (causando hemorragia), eritromicina ou claritromicina e astemizol ou terfenadina (com cardiotoxicidade), eritromicina ou claritromicina e cisaprida (cardiotoxicidade), eritromicina ou claritromicina e teofilina (convulsões), cetoconazol ou itraconazol e astemizol ou terfenadina (cardiotoxicidade), cetoconazol ou itraconazol e cisaprida (cardiotoxicidade).

Algumas interações decorrem do aumento da absorção de uma droga causado pela outra, como o aumento da absorção de digoxina, levando à cardiotoxicidade, quando administrada em conjunto com tetraciclina, minociclina ou doxiciclina. Uma droga pode competir pelos sítios de ligação com outra, assim como as sulfonas competem com o metotrexate, aumentando os seus níveis plasmáticos e levando à toxicidade do doente. A administração concomitante de cipro-heptadina e fluoxetina diminui o efeito antidepressivo da última.

As tetraciclinas podem interagir com a digoxina, aumentando sua cardiotoxicidade; com as penicilinas, diminuindo seu efeito terapêutico; com os sais de alumínio, sais de bismuto, sais de cálcio, sais de magnésio, sais de zinco, barbituratos, rifampicina, carbamazepina, hidantoínas, alcalinizantes da urina e alimentos, com diminuição dos níveis plasmáticos das tetraciclinas.

Os macrolídeos podem interagir com carbamazepina, cisaprida, digoxina, alcaloides do ergot, anti-histamínicos, vinblastina, varfarina, benzodiazepínicos, bromocriptidina, ciclosporina, metilprednisolona e teofilina levando, por meio de diferentes mecanismos, ao aumento dos níveis plasmáticos dessas drogas ou de seus metabólitos.

As penicilinas orais podem interagir com as tetraciclinas ou alimentos, com diminuição do efeito terapêutico das penicilinas; com atenolol, varfarina e amoxicilina, com diminuição dos efeitos terapêuticos dessas drogas; e com o alopurinol, causando erupção cutânea.

As interações medicamentosas podem ser extremamente variáveis dependendo da idade e do estado de saúde do doente, além de existir possibilidade de ocorrerem eventos idiossincrásicos imprevisíveis. O polimorfismo genético entre as diversas pessoas na população é muito relevante nessa variabilidade. O número de interações medicamentosas potenciais é estimado em centenas ou milhares. Acredita-se que as interações medicamentosas sejam responsáveis por 2,8% das internações hospitalares nos Estados Unidos.

Alguns fatores relativos ao doente conferem maior risco ao surgimento de interações medicamentosas (Tabela 1).

Evidentemente está fora do escopo deste capítulo esgotá-las no estudo, mas será proporcionada uma leitura rápida e acessível das principais interações medicamentosas relevantes à prática dermatológica habitual.

Todas as interações medicamentosas envolvem tanto mecanismos farmacocinéticos como farmacodinâmicos. Nas *interações farmacocinéticas* uma

Tabela 1 Fatores predisponentes às interações medicamentosas

Uso de múltiplas medicações
Fatores demográficos de risco: Sexo feminino Extremos de idade (crianças pequenas e idosos)
Disfunção de órgãos vitais: Disfunção hepática Disfunção renal Insuficiência cardíaca congestiva
Fatores de risco metabólicos e endócrinos: Obesidade (diminui a atividade metabólica do citocromo P450, isoenzima 3A4 – CYP3A4) Hipotireoidismo Hipertireoidismo
Fatores farmacogenéticos de risco: Fenótipo de acetilador lento Outros polimorfismos genéticos
Outros aspectos médicos: Hipotermia Hipotensão Desidratação Tabagismo (indução do CYP1A2)

determinada droga pode alterar (i) a taxa ou grau de absorção; (ii) a distribuição nos sítios de ligação; (iii) o metabolismo hepático; ou (iv) a excreção de outra droga. A maioria das interações medicamentosas relevantes na dermatologia são desse tipo (Tabela 2).

Tabela 2 Exemplos de interações medicamentosas farmacocinéticas na dermatologia

Mecanismo	Interação	Efeito
Absorção	Sais de cálcio diminuem a absorção gastrointestinal das tetraciclinas	Diminuição dos níveis plasmáticos das tetraciclinas
Distribuição nos sítios de ligação da droga nos tecidos-alvos	Sulfonamidas deslocam o metotrexato dos sítios de ligação nos tecidos-alvos	Aumento dos níveis plasmáticos do metotrexato
Metabolismo	Antifúngicos azólicos diminuem o metabolismo da warfarina	Aumento dos níveis séricos da warfarina
Excreção	Salicilatos diminuem a excreção do metotrexato	Aumento dos níveis plasmáticos do metotrexato

Glicoproteína P: os sistemas de transporte ligados à membrana podem determinar alterações na disponibilidade de um medicamento. Elevados níveis da glicoproteína P são encontrados na superfície do epitélio colunar do intestino delgado, na superfície apical dos túbulos renais proximais e na membrana canalicular biliar dos hepatócitos, no endotélio capilar da barreira hematoliquórica, nos testículos, útero e placenta. Dessa forma, a glicoproteína P atua como uma bomba, impelindo uma droga pela membrana ou pelo citoplasma celular, possibilitando o transporte de diversos medicamentos. Atualmente conhecemos uma série de substratos, inibidores e indutores da glicoproteína P (Tabela 3). Dessa forma, a inibição ou indução da glicoproteína P altera a taxa de absorção do medicamento. Por exemplo, se uma droga é substrato da glicoproteína P e do citocromo P450 isoenzima 3A4 (CYP3A4) e uma segunda droga é administrada, sendo esta inibidora tanto da glicoproteína P quanto do CYP3A4 (em geral, cetoconazol, eritromicina), a primeira droga terá seus plasmáticos aumentados. Uma vez que o CYP3A4 é inibido, os níveis no sangue da droga não metabolizada aumentarão. O efeito do bloqueio da glicoproteína P pela primeira droga determina o efeito de “livre acesso” às ações de inibição do CYP3A4.

Citocromo P450 (CYP): após a absorção, as drogas são metabolizadas por meio de uma série de reações químicas que objetivam torná-las mais hidrofílicas, a fim de facilitar sua excreção. Essas reações de biotransformação são didaticamente agrupadas em reações de fase I e reações de fase II. As reações de fase I envolvem reações intramoleculares, como oxidação, redução e hidrólise, que tornam a droga um componente mais polar. As reações de fase II são denominadas reações de conjugação, nas quais uma substância endógena se combina com um grupo funcional derivado das reações de fase I e produz um componente altamente polar que pode ser mais facilmente eliminado.

As enzimas do citocromo P450 (CYP) são as principais enzimas de metabolização das reações de fase I. Elas estão presentes no retículo endoplasmático de muitas células, como nos pulmões e na pele, porém principalmente nos hepatócitos. Além disso, são encontradas no trato intestinal, nas células da cripta, porém em maior expressão nos enterócitos do topo dos vilos intestinais, de forma que juntamente com a glicoproteína P constituem o primeiro passo metabólico de muitas drogas, já no intestino. A nomenclatura adotada para as enzimas do CYP consiste num sistema de três níveis de hierarquia, em famílias (40%

Tabela 3 Substratos e inibidores da glicoproteína P

Substratos	Inibidores
Antieméticos	Antimicrobianos
Domperidona	Claritromicina
Ondasentron	Eritromicina
Antimicrobianos/antiparasitários	Cetoconazol
Eritromicina	Itraconazol
Ivermectina	Ivermectina
Quinolonas	Mefloquina
Rifampicina	Ofloxacina
Antineoplásicos	Rifampicina
Colchicina	Drogas cardiológicas
Dactinomicina	Amiodarona
Daunorrubicina	Carvedilol
Etoposide	Diltiazem
Mitomicina	Dipiridamol
Metotrexato	Felodipina
Paclitaxel	Nifedipina
Vimblastina	Propanol
Vincristina	Propafenona
Drogas cardiológicas	Verapamil
Verapamil	Imunossupressores
Amiodarona	Ciclosporina
Atorvastatina	Tacrolimus
Bunitrolol	Agentes psicotrópicos
Diltiazem	Amitriptilina
Digoxina	Desipramina
Lovastatina	Disulfiram
Nadolol	Doxepina
Pravastatina	Haloperidol
Propranolol	Imipramina
Timolol	Hormônios esteroides
Quinidina	Progesterona
Verapamil	Testosterona
Inibidores da protease do HIV	Outros
Indinavir	Suco de laranja
Nelfinavir	Suco de grapefruit
Ritonavir	Ritonavir
Saquinavir	
Imunossupressores	
Ciclosporina	
Tacrolimus	
Outros	
Cimetidina	
Lidocaína	

de homologia na sequência dos aminoácidos), subfamílias (77% de homologia) e genes individuais (em geral, CYP2D6, CYP3A4) (Figura 1).

Os membros da subfamília CYP3A são os mais abundantes dos citocromos hepáticos humanos, concorrendo para cerca de 70% dos citocromos gastrointestinais. Essa subfamília é a que metaboliza a maioria das drogas prescritas pelo dermatologista, especialmente o CYP3A4. Há uma significativa variabilidade interpessoal na atividade metabólica do CYP3A4. Essa variabilidade de atividade funcional pode ser de até 20 vezes entre uma pessoa e outra, dando relevância clínica a este polimorfismo.

Indutores enzimáticos do CYP conhecidos:

- ◆ **CYP1A2:** tabagismo, ritonavir, omeprazol
- ◆ **CYP2C9:** rifampicina, carbamazepina, etanol, fenitoína, rifabutin, ritonavir

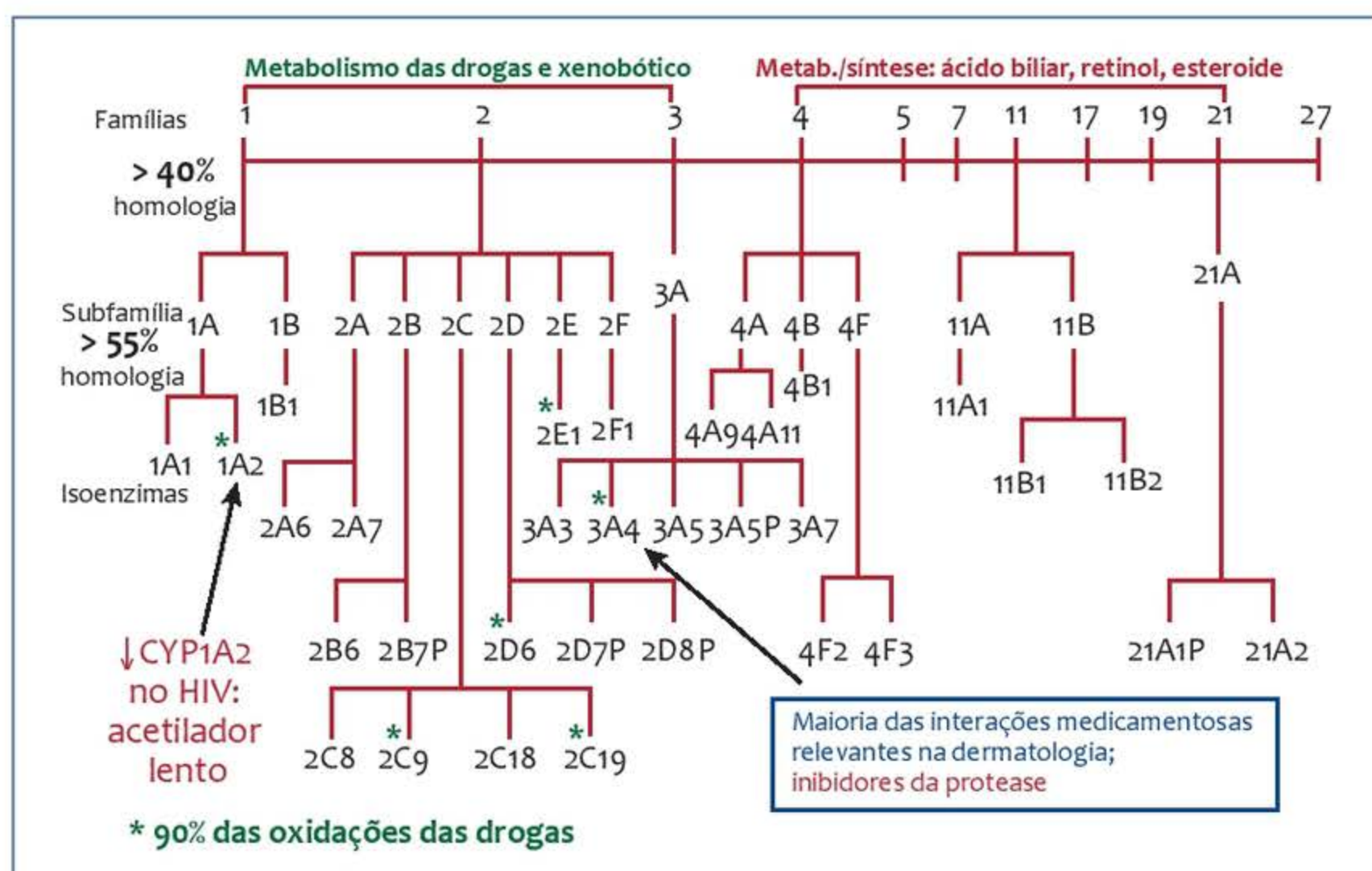


Figura 1 Níveis de hierarquia da árvore enzimática do citocromo P450 (CYP). Em torno de 90% da oxidação das drogas ocorre com as isoenzimas 1A2, 2C9, 2D6, 2C19, 3A4 e 2E1.

- ◆ **CYP2C19:** rifampicina, rifabutin
- ◆ **CYP2D6:** gravidez
- ◆ **CYP2E1:** etanol, isoniazida, ritonavir
- ◆ **CYP3A:** carbamazepina, rifapentina, prednisona, rifampicina, fenobarbital, dexametasona, fenitoína, troglitazona

Inibidores enzimáticos do CYP conhecidos:

- ◆ **CYP1A2:** enoxacina, ciprofloxacina, grepafloxacina, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona
- ◆ **CYP2C9:** amiodarona, clopidrogel, fluvastatina, fluvoxamina, fluoxetina, fluconazole, miconazol, metronidazol, sulfametoxazol-trimetoprim
- ◆ **CYP2C19:** fluvoxamina, fluoxetina, ticlopidina
- ◆ **CYP2D6:** quinidina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, tioridazina, cimetidina, amiodarona, difenidramina, haloperidol, ticlopidina, ritonavir
- ◆ **CYP2E1:** cimetidina, isoniazida
- ◆ **CYP3A:** cetoconazol, itraconazol, eritromicina, suco de *grapefruit*, nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina, diltiazem, verapamil, claritromicina, omeprazol, propoxifeno, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, saquinavir

Pelo menos 16 drogas encontram-se frequentemente envolvidas no metabolismo de outras drogas e podem determinar interações medicamentosas clinicamente relevantes, sendo assim incluídas no receituário médico como “sinal de alerta vermelho”, devendo-se estar atento a possíveis interações (Tabela 4).

No Tabela 5 podemos observar as principais interações medicamentosas relevantes na dermatologia.

Tabela 4 Medicamentos com potencial de interação medicamentosa grave.

Medicamento	
Amiodarona	Fenobarbital
Antifúngicos azólicos	Fenitoína
Carbamazepina	Quinidina
Contraceptivo oral	Rifampicina
Ciclosporina	Inibidores da recaptação da serotonina
Doxiciclina	Sulfonamidas
Eritromicina	Varfarina
Griseofulvina	Verapamil

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5}

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Aciclovir	Probenecid	3	Diminuição da excreção renal	Aumento plasmático do aciclovir
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Agentes antiarrítmicos	1	Efeito aditivo (farmacodinâmico)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo <i>torsades de pointes</i> (tp)
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Digoxina	1	Aumenta absorção gastrointestinal por alterar a flora bacteriana. Claritromicina pode inibir a glicoproteína P tubular renal	Aumento plasmático da digoxina
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Eplerenone (anti-hipertensivo)	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático do eplerenone com hipercalemia e arritmias cardíacas fatais
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Derivados do Ergot	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos derivados do Ergot
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Suco de <i>grapefruit</i>	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da eritromicina e claritromicina com risco de arritmias cardíacas
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Estatinas (inibidores da hidroximetil CoA-redutase)	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático das estatinas com risco de miosite e rabdomiólise
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Quinolonas	1	Provavelmente efeito farmacodinâmico (aditivo)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Felodipina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da felodipina

continua

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5} (Continuação)

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Varfarina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da warfarina
Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	Verapamil	2	Diminuição do metabolismo e inibição da glicoproteína P	Aumento plasmático do antibiótico macrolídeo com risco de arritmias cardíacas, incluindo tp
Antifúngicos azólicos	Digoxina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da digoxina
Antifúngicos azólicos	Inibidores da fosfodiesterase tipo 5	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5
Antifúngicos azólicos	Inibidores da protease	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos inibidores da protease
Antifúngicos azólicos	Inibidores da bomba de prótons	2	Diminuição na absorção na presença de pH alto	Diminuição plasmática do antifúngico azólico
Antifúngicos azólicos	Agonistas seletivos do receptor da 5-HT ₁	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos agonistas seletivos do receptor da 5-HT ₁
Antifúngicos azólicos	Solifenacin	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da solifenacin
Anticoncepcional oral	Barbitúricos	1	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do anticoncepcivo
Anticoncepcional oral	Carbamazepina	1	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do anticoncepcivo

continua

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5} (Continuação)

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Anticoncepcional oral	Rifampicina	1	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do anticoncepcional
Anticoncepcional oral	Erva de São João	1	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do anticoncepcional
Antidepressivo tricíclico	Terbinafina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos antidepressivos tricíclicos
Antidepressivo tricíclico	Fenotiazida	3	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos antidepressivos tricíclicos
Antidepressivo tricíclico	Quinolona	1	Provavelmente efeito farmacodinâmico (aditivo)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Corticosteroide sistêmico	Inibidores da recaptação da serotonina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos corticosteroides
Corticosteroide sistêmico	Aprepitant (antiemético na quimioterapia)	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos corticosteroides
Corticosteroide sistêmico	Tacrolimo	2	Desconhecido	Diminui os níveis plasmáticos do tacrolimo
Ciclosporina	Antifúngicos azólicos	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da ciclosporina
Ciclosporina	Metotrexato	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático do metotrexato
Ciclosporina	Inibidores da recaptação da serotonina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da ciclosporina

continua

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5} (Continuação)

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Ciclosporina	Ticlopidina	2	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos da ticlopidina
Fenotiazinas	Quinolonas	1	Provável interação farmacodinâmica (efeito aditivo)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Fenotiazinas	Antidepressivos tricíclicos	3	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático do antidepressivo tricíclico
Hidroxiclороquina	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Inibidores da recaptação da serotonina	Clozapina	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da clozapina
Inibidores da recaptação da serotonina	Anti-inflamatórios não hormonais	2	Desconhecido	Aumento do risco de efeitos adversos gastrointestinais
Inibidores da recaptação da serotonina	Eplerenona	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da eplerenona com risco de hipercalemia e arritmias cardíacas
Inibidores da recaptação da serotonina	Estatinas (inibidores da hidróxi-metil CoA-redutase)	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático das estatinas com risco de miosite e rabdomiólise
Inibidores da recaptação da serotonina	Pimozide	1	Diminuição do metabolismo	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Inibidores da recaptação da serotonina	Risperidona	1	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da risperidona e síndrome da serotonina
Inibidores da recaptação da serotonina	Ciclosporina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático da ciclosporina

continua

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5} (Continuação)

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Inibidores da recaptação da serotonina	Corticosteroides sistêmicos	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático dos corticosteroides
Inibidores da recaptação da serotonina	Tramadol	2	Efeitos aditivos à serotonina	Síndrome da serotonina com irritabilidade do sistema nervoso central, mioclonia e alteração de consciência
Metotrexato	Retinoides orais	1	Provável interação farmacodinâmica (efeito aditivo)	Aumento do risco de hepatite medicamentosa
Metotrexato	Ciclosporina	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático do metotrexato
Penicilinas	Nifedipina	3	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos da nifedipina
Quinolonas	Drogas antiarrítmicas	1	Sinergismo no prolongamento do intervalo QT	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Quinolonas	Antibióticos macrolídeos exceto azitromicina	1	Provável interação farmacodinâmica (efeito aditivo)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Quinolonas	Fenotiazidas	1	Provável interação farmacodinâmica (efeito aditivo)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Quinolonas	Antidepressivos tricíclicos	1	Provável interação farmacodinâmica (efeito aditivo)	Arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo tp
Quinolonas	Varfarina	1	Desconhecido	Aumento do efeito anticoagulante da warfarina
Quinolonas	Sais de ferro	2	Diminuem a absorção gastrointestinal	Diminuem os níveis plasmáticos da quinolona

continua

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5} (Continuação)

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Quinolonas	Sevelamar (polímero não absorvível de fosfato para insuficiência renal crônica)	2	Diminuem a absorção gastrointestinal	Diminuem os níveis plasmáticos da quinolona
Quinolonas	Tizanidine (relaxante muscular)	2	Diminuição do metabolismo	Aumento plasmático do tizanidine
Retinoides orais	Metotrexato	1	Provável interação farmacodinâmica (efeito aditivo)	Aumento do risco de hepatites
Retinoides orais	Tetraciclínas	2	Efeito sinérgico ou aditivo	Risco aumentado de pseudotumor cerebral
Rifampicina	Anticoncepcionais orais	1	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do anticoncepcional
Rifampicina	Ritonavir	1	Aumenta o metabolismo do ritonavir e diminui o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do ritonavir e aumenta os da rifampicina
Rifampicina	Erlotinib	2	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do erlotinib
Rifampicina	Imatinib	2	Aumenta o metabolismo	Diminui os níveis plasmáticos do imatinib
Rifampicina	Inibidores da protease	2	Rifampicina aumenta o metabolismo dos inibidores da protease. Os inibidores da protease diminuem o metabolismo da rifampicina	Diminui os níveis plasmáticos dos inibidores da protease e aumenta os níveis plasmáticos da rifampicina

continua

Tabela 5 Interações medicamentosas relevantes na dermatologia^{4,5} (Continuação)

Medicamento	Droga com interação significativa	Escala de significado	Mecanismo	Efeito
Terbinafina	Antidepressivos tricíclicos	2	Diminuição do metabolismo	Aumento dos níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos
Tetraciclínas	Retinoide oral	2	Efeito aditivo ou sinergismo	Aumento do risco de pseudotumor cerebral
Tetraciclínas, sendo a doxiciclina provavelmente mais perigosa em termos de interação medicamentosa	Varfarina	1	Eliminação das bactérias produtoras da vitamina K	Aumento plasmático da warfarina
Valaciclovir	Probenecid	3	Diminuição da excreção renal	Aumento plasmático do valaciclovir

Escala de significância: grau 1 implica em interação grave e bem documentada e grau 5, interação menos bem documentada.

Na Tabela 6 podemos observar as drogas que apresentam maior potencial de provocar arritmias cardíacas nas interações medicamentosas e *torsades de pointes*.

As *interações farmacodinâmicas* ocorrem quando uma determinada droga induz uma alteração em outra droga sem alterar os seus níveis plasmáticos (Tabela 7). Geralmente há um efeito aditivo nas duas drogas. Exemplos são os efeitos sedativos aditivos do álcool e das drogas ansiolíticas e o efeito aditivo anticoagulante do ácido acetilsalicílico com a warfarina.

Por fim, recomendamos acessar o endereço eletrônico <http://www.drugdigest.org>, portal da Drugs Digest que fornece informações rápidas e seguras sobre interações medicamentosas. Para uso em smartphone há disponível para download gratuito, após cadastro, um programa de grande va-

Tabela 6 Drogas que podem aumentar o intervalo QT na condução cardíaca, devido a superdosagem, interações medicamentosas ou prolongamento congênito do intervalo QT

Amiodarona	Metadona
Antidepressivos tricíclicos	Fenotiazinas
Bepiridil	Pimozide
Claritromicina	Procainamida
Disopiramida	Quinidina
Dofetilida	Quinolonas
Eritromicina	Sotalol
Haloperidol	Sulfametoxazol-trimetoprim
Inibidores da recaptação da serotonina	Tacrolimo
Isradipina	Ziprasidona
Levometadil	

Tabela 7 Exemplos de interações medicamentosas farmacodinâmicas

Droga A	Droga B	Efeito
Ácido acetilsalicílico	Warfarina	Aumento da propriedade anticoagulante
Drogas ansiolíticas	Álcool	Aumento da depressão do sistema nervoso central
Anti-histamínicos de primeira geração	Talidomina	Sedação profunda

lor ao uso diário, denominado Epocrates[®], no endereço eletrônico <https://www.epocrates.com/osSelect.do?prod=rx&length=0>.

Referências bibliográficas

1. Tey HL, Tian EL, Tan AW. drug interactions in dermatological practice. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:541-50.
2. Barranco VP. Clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:599-612.
3. Del Rosso JQ. Oral antibiotic drug interactions of clinical significance to dermatologists. *Dermatol Clin*. 2009;27:91-4.
4. Barranco VP. Update on clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:676-84.
5. Barranco VP. Update on clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:e4.

Reações tegumentares aos agentes quimioterápicos

Paulo Ricardo Criado

A quimioterapia é um componente essencial na abordagem multidisciplinar da maioria dos cânceres¹. Os agentes quimioterápicos podem induzir tanto toxicidade local como sistêmica. As principais reações mucocutâneas observadas encontram-se na Figura 1.

Outros efeitos adversos podem ser confundidos com reações aos quimioterápicos e incluem infecções decorrentes da imunossupressão, síndromes paraneoplásicas, doença enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD), deficiências nutricionais, surgimento de malignidades cutâneas e metástases do tumor primitivo, além de outras.

Alopecia

A alopecia constitui a manifestação adversa cutânea mais comum do tratamento quimioterápico¹. Há dois tipos de alopecias induzidas por medicamentos: o eflúvio anágeno e o eflúvio telógeno¹. No eflúvio anágeno a perda capilar é ocasionada pela interrupção abrupta da atividade mitótica da matriz capilar, ocasionando falta de produção do cabelo ou seu estreitamento (constrições de Pohl-Pinkus). O enfraquecimento da haste capilar neste contexto predispõe a fraturas e perda capilar durante o ato de pentear. No eflúvio telógeno os pelos movem-se prematuramente a uma fase de repouso, com subsequente queda dos cabelos e pelos normais.

Os agentes antineoplásicos mais frequentemente ocasionam eflúvio anágeno, que determina queda capilar difusa, de início abrupto, geralmen-

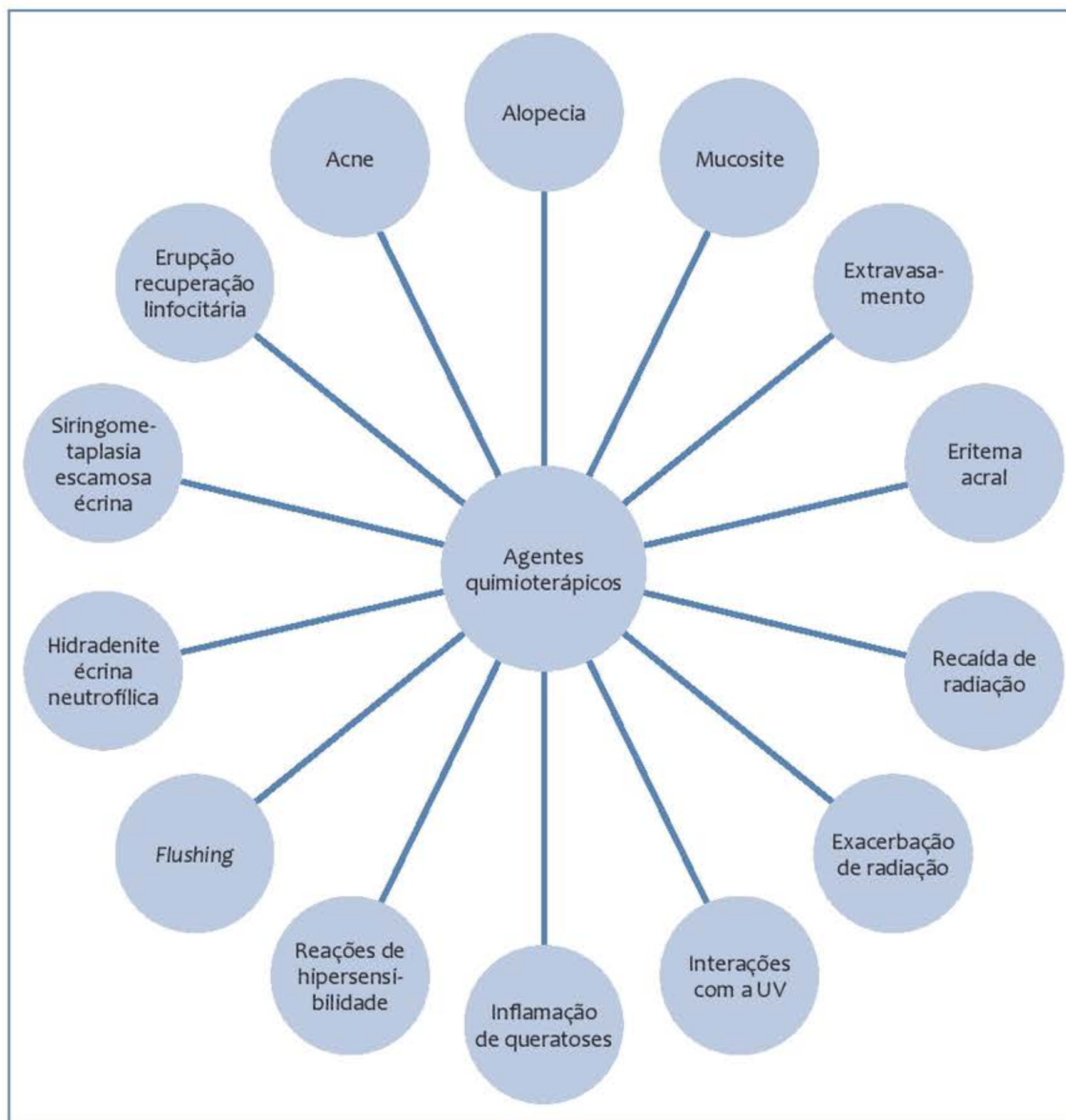


Figura 1 Principais efeitos adversos mucocutâneos dos quimioterápicos.

te cerca de 7 a 10 dias após o início da quimioterapia. A perda dos cabelos se torna mais pronunciada em torno de 1 a 2 meses após o início do tratamento quimioterápico. Embora a perda capilar seja intensa, cerca de 10% dos folículos pilosos geralmente se encontram em fase de repouso à época da administração do medicamento e isso determina perda incompleta dos cabelos. Com ciclos repetidos de tratamento pode haver alopecia total. Este tipo de eflúvio geralmente é reversível com a parada do tratamento, e eventualmente permanente com o uso de ciclofosfamida e bussulfan. O cabelo

cresce em torno de 1 cm ao mês, podendo no recrescimento apresentar nova textura ou tonalidade. Outras áreas pilosas do corpo podem ser acometidas, tais como sobrancelhas, axilas, barba e região púbica.

Medidas preventivas para limitar a perda capilar têm tido sucesso limitado. A hipotermia do couro cabeludo ou torniquetes aplicados nessa região podem diminuir a perfusão da droga nos folículos pilosos e retardar o início ou minimizar a queda capilar. Esse procedimento é contraindicado em doentes com malignidades hematológicas e em doentes com risco de metástase capilar. O minoxidil tópico a 2% parece ser inefetivo na prevenção da alopecia induzida por quimioterápicos, contudo pode diminuir a duração da alopecia.

Estomatite

A mucosite oral é a principal causa de limitação de dose dos medicamentos quimioterápicos no tratamento do câncer. Cerca de 40% dos doentes em tratamento quimioterápicos experimentam algum tipo de complicação oral. Embora a estomatite ocorra com vários medicamentos, os principais causadores são os antimetabólicos e os antibióticos antitumorais. As drogas mais relacio-

Tabela 1 Agentes quimioterápicos que causam alopecia

Aminocamptothecin	Dactinomicina
Ifosfamida	Teniposide
Amsacrina	Daunorrubicina
Irinotecan	Thiotepa
Bleomicina	Doxorrubicina
Mecloretamina	Topotecan
Carmustina	Epirubicina
Melphalan	Vinblastina
Clorambucil	Etoposídeo
Metotrexate	Vincristina
Ciclofosfamida	Fluorouracil
Mitomicina	Vindesina
Citarabina	Hidroxiureia
Mitoxantrone	Vinorelbina
Dacarbazina	Idarrubicina
Paclitaxel	

nadas à estomatite incluem bleomicina, dactinomicina, fluorouracil, metotrexate e topotecan. O principal mecanismo é a toxicidade direta da droga, porém secundariamente pode resultar de efeitos indiretos da droga na medula óssea.

Uma vez que as células do epitélio oral têm alto índice mitótico (com renovação a cada 7 a 14 dias), tornam-se suscetíveis aos efeitos tóxicos das drogas quimioterápicas. Além disso, ocorre atrofia da mucosa oral, determinando odinofagia, queimação, xerostomia e ulcerações mucosas. As ulcerações no início podem ser focais e depois difusas e confluentes, com vesículas e bolhas ocasionais. Essas alterações são mais comuns na mucosa não queratinizada e surgem cerca de 4 a 7 dias após o uso da droga. As lesões podem curar após a parada do tratamento em 3 a 4 semanas.

Hemorragia espontânea ou induzida, especialmente gengival, pode ocorrer especialmente quando a contagem das plaquetas estiver abaixo de $10.000/\text{mm}^3$.

Os doentes com maior risco de estomatite são aqueles com malignidades hematológicas, doentes com menos de 20 anos (alta atividade mitótica do epitélio), doentes com doença oral preexistente e higiene oral precária.

Medidas preventivas incluem manutenção adequada da higiene oral por meio de lavagens com água, solução salina, bicarbonato de sódio ou peróxido de hidrogênio. O uso de água fria para prevenir a mucosite induzida pelo fluorouracil e mephalan em altas doses parece ser útil. Outros procedimentos clínicos alternativos, porém ainda totalmente não comprovados, consistem no uso de glucoronato de clorexidine, betacaroteno, sulcrafato ou hidroxicloreto de benzidamida.

O tratamento é essencialmente de suporte com cuidados orais meticulosos, aplicando-se agentes como hidróxido de magnésio e alumínio e vitamina E. Além disso, medicamentos para alívio da dor oral como paracetamol, propoxifeno e codeína podem ser necessários quando o uso de anestésicos tópicos como a benzocaína e a lidocaína for inefetivo. Complicações adicionais ocorrem devido a infecções secundárias bacterianas, virais ou fúngicas, que podem ser tornar sistêmicas.

Extravasamento de medicação

É definido como “o escape de um medicamento quimioterápico do leito vascular aos tecidos circunjacentes, tanto por ruptura vascular ou por

infiltração direta”. A frequência deste evento em adultos é estimada entre 0,1 e 6,5%², sendo maior entre crianças. Sequelas graves são incomuns. A gravidade do dano tecidual é relacionada ao tipo de agente quimioterápico empregado, bem como a quantidade e a concentração da droga administrada.

Os agentes citotóxicos são classificados como irritantes ou vesicantes, dado o seu potencial de toxicidade local. Um agente irritante é definido como aquele que causa uma reação inflamatória, pinicação, dor ou flebite no local da punção ou ao longo do trajeto da veia. Os sinais clínicos incluem esclerose e hiperchromia ao longo da veia, bem como queimação, aumento da temperatura local, desconforto, eritema e dolorimento na região do extravasamento. A necrose não ocorre nesta condição. Os sintomas em geral têm curta duração e não deixam sequelas. As drogas mais relacionadas com esta complicação são listadas na Tabela 2.

Os agentes vesicantes (Tabela 3) têm o potencial de causar dano tecidual mais grave e duradouro, incluindo necrose da região acometida. As manifestações iniciais frequentemente são subclínicas e podem aparecer imediatamente após o extravasamento ou após vários dias ou semanas. Os sinais iniciais incluem queimação local ou pinicação no local da infusão, eritema leve, prurido e edema. Uma mudança na velocidade de infusão ou a ausên-

Tabela 2 Agentes irritantes

Amsacrina	Vinorelbina
Fluorouracil	Etoposídeo
Bisantrene	Ciclofosfamida
Idarrubicina	Mitoxantrona
Bleomicina	Dacarbazina
Ifosfamida	Paclitaxel
Carboplatina	Dactinomicina
Mecloretamina	Plicamicina
Carmustina	Daunorrubicina
Menogaril	Streptozocin
Cisplatina	Docetaxel
Mitomicina	Teniposide
Epirubicina	Doxorrubicina
Vinblastina	Thiotepa
Esorubicina	

cia de retorno venoso na aspiração podem indicar a ocorrência do extravasamento. Após 2 a 3 dias ocorrem aumento do eritema, dor, descoloração acastanhada, induração, descamação seca ou aparecimento de bolhas. Caso a quantidade de extravasamento seja pequena, os sinais e sintomas podem desaparecer nas semanas subsequentes. Caso tenha ocorrido extravasamento significativo, podem aparecer nas semanas seguintes, necrose, formação de escara e ulceração de bordas elevadas, dolorosas e eritematosas com base amarelada necrótica. Essas ulcerações geralmente não apresentam tecido de granulação. Podem curar lentamente ou persistir indolentemente com gradual expansão. O envolvimento dos tendões, nervos e vasos pode ocorrer se a úlcera não for adequadamente tratada, determinando sequelas graves com síndromes de compressão nervosa, diminuição da motilidade articular, contraturas, déficits neurais e distrofia simpática reflexa. Celulite ou formação de abscessos são eventos raros.

Como medida preventiva, caso se suspeite de extravasamento a infusão deve ser interrompida imediatamente e o cateter intravenoso aspirado para retirar o resíduo da droga. Procede-se à elevação do membro acometido e aplicação local de calor (leva à vasodilatação e diluição da droga) ou frio (vasoconstrição venosa e maior degradação de metabólitos tóxicos, além de aliviar a dor e a inflamação). A aplicação de compressas frias é indicada a todos os agentes vesicantes, com exceção dos alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina, vindesine e vinorelbina), aos quais de forma oposta aplicam-se compressas de calor. O uso de corticosteroide intralesional e bicarbonato de sódio deve ser evitado. Úlceras que não cicatrizam podem requerer debridamento e enxertia. Em caso de edema e eritema persistente e dor sem ulceração, os quais persistem apesar da terapia conservadora ou na presença de áreas extensas de tecido necrótico ou ulceração cutânea, a cirurgia pode ser indicada.

Hiperpigmentação

É um efeito adverso comum dos quimioterápicos¹. Pele, cabelo, unhas e membranas mucosas podem ser acometidos. O envolvimento pode ser localizado ou difuso. A pigmentação pode apresentar um padrão específico, que se correlaciona com a distribuição anatômica, com o tipo de droga, ou ainda pode corresponder ao local de contato com materiais externos como curativos oclusivos ou adesivos de eletrocardiograma.

Tabela 3 Agentes vesicantes

Amsacrina	Dactinomicina
Idarrubicina	Pyrazofurin
Bisantrena	Daunorrubicina
Melphalan	Streptozocin
Bleomicina	Doxorrubicina
Mecloretamina	Teniposídeo
Carmustina	Epirubicina
Mitomicina	Vinblastina
Chlorozotocin	Esorrubicina
Mitoxantrone	Vincristina
Cisplatina	Etoposídeo
Paclitaxel	Vindesina
Dacarbazina	Fluorouracil
Plicamycin	Vinorelbina

A hiperpigmentação na pele pode ser secundária ao aumento da quantidade da melanina, do caroteno ou da hemoglobina. No caso da hiperpigmentação induzida por quimioterápicos, os mecanismos ainda são desconhecidos. A fisiopatologia exata provavelmente varia dependendo da droga em questão. Nas Tabelas 4 e 5 podemos observar as drogas envolvidas e o curso da reação adversa.

Um padrão de hiperpigmentação característico é aquele visto com a bleomicina, denominado “dermatite flagelada”, onde áreas lineares ou faixas transversas de hiperpigmentação cutânea são geralmente dispostas no tronco³. A dermatite flagelada tem sido relatada inclusive após a aplicação intralesional de bleomicina em verrugas plantares⁴. As biópsias cutâneas geralmente demonstram hiperpigmentação pós-inflamatória³.

Eritema acral ou síndrome eritrodisestésica palmoplantar (SEPP)

Descrita em 1974, é conhecida sob várias sinonímias: síndrome de Burgdorf, eritema palmoplantar, síndrome mão-pé e eritema tóxico das palmas e plantas¹.

Ocorre mais frequentemente em doentes tratados com citarabina, doxorrubicina, fluorouracil e docetaxel, embora várias outras drogas possam

Tabela 4 Agentes quimioterápicos e hiperpigmentação cutânea

Droga	Descrição/localização	Curso
Agentes alquilantes:		
1. Busulfan	1. Pigmentação castanha difusa, bronzeada ou pulverulenta na face, pescoço, tórax, antebraços, sulcos palmares e abdome.	1. Pode persistir ou regredir com a retirada da droga.
2. Mecloretamina tópica (mostarda nitrogenada)	2. Geralmente localizada nas áreas tratadas.	2. Pigmentação diminui após 6 a 8 semanas, mesmo com persistência do tratamento.
3. Ciclofosfamida	3. Envolvimento regional das áreas palmar, plantar, unhas ou dentes, ou pigmentação generalizada.	3. Surge após 4 ou mais semanas de tratamento e desaparece em 6 a 12 meses após a parada do uso.
4. Ifosfamida	4. Áreas flexurais, superfície dorsal e plantar dos pés e mãos, superfície extensora dos dedos, escroto e tronco.	4. Início variado. Precoce ou até após 10 meses do início do tratamento.
5. Carmustina tópica (BCNU)	5. Hiperpigmentação da pele sob curativos oclusivos.	5. Após 8 dias de tratamento e clareamento gradual.
6. Cisplatina	6. Em cerca de 70% dos doentes, pigmentação localizada ou em manchas incluindo a superfície dorsal das extremidades, unhas, cotovelos, joelhos e locais de trauma e pressão.	6. Ocorre após o 2º ou 3º curso de tratamento.
7. Thiotepa	7. Hiperpigmentação circunscrita em forma exata do contato com curativos. Pode haver leucodermia.	7. Não há eritema precedente e surge em torno do 4º dia de tratamento.
Antimetabólicos:		
1. Fluorouracil	1. Padrões variados: (a) bronzeamento difuso em áreas expostas ao sol; (b) hiperpigmentação linear serpiginosa supravenosa, da mão ao ombro; (c) pigmentação reticulada disseminada; (d) máculas lineares acastanhadas serpiginosas no dorso e nádegas; (e) padrões localizados: faixas transvesas sobre pequenas articulações, hiperchromia palmar difusa, máculas pigmentadas nas palmas, plantas e tronco.	1. Reações variadas: (a) reação imediata 30 minutos após exposição solar ou tardias após semanas ou meses; (b) em torno da 18ª semana do tratamento; (c) um dia após o tratamento; (d) após 48 horas do tratamento.

continua

Tabela 4 Agentes quimioterápicos e hiperpigmentação cutânea (Continuação)

Droga	Descrição/localização	Curso
2. Fluorouracil intralesional 3. Tegafur 4. Metotrexate	2. Hiperpigmentação no local da injeção. 3. Em cerca de 1/3 dos doentes: limitada a palma, planta, unha e glândula, sob a forma de máculas não confluentes de 2 a 5 mm. 4. (a) Corpo: pigmentação acastanhada; (b) anexos pilosos: linhas hiperpigmentadas horizontais alternando com a cor normal do cabelo, sobrancelha e cílios do doente, conhecido com “sinal da bandeira” da quimioterapia.	2. Ocorre após 1 ou 2 doses. 3. Entre o 2º e o 6º mês de tratamento. 4. (a) É raro; (b) corresponde aos ciclos semanais de uso do metotrexate.
<i>Agentes antibióticos</i>		
1. Bleomicina	1. (a) Pigmentação em máculas nas áreas de pressão; (b) pigmentação linear em faixas, conhecida como <i>dermatite flagelada</i> , distribuída em locais de trauma do tronco e porção proximal das extremidades; (c) localizada ou próxima a estrias.	1. (a) Reversível com a descontinuidade da droga; (b) ocorre em cerca de 8 a 20% dos doentes que recebem doses acumulativas de 100 mg, ou mesmo menos. Inicia cerca de um mês após o início do tratamento.
2. Dactinomicina 3. Doxorubicina	2. Melanose difusa. 3. (a) Hiperpigmentação generalizada, inclusive sulcos palmares e plantares; (b) pigmentação azul-acinzentada na face, pescoço e ombros.	3. Regride espontaneamente após a parada da droga.
4. Daunorrubicina 5. Mitoxantrone	4. (a) Pigmentação generalizada nas áreas fotoexpostas; (b) pigmentação policíclica no couro cabeludo. 5. Pigmentação na face, dorso das mãos e unhas.	5. Início após um mês de tratamento.
<i>Miscelânea</i>		
1. Hidroxiureia 2. Docetaxel	1. Hiperpigmentação generalizada da face, pescoço, braços com acentuação nas áreas de pressão. 2. Eritema e posterior pigmentação na área da aplicação de adesivo de marcapasso.	1. Após terapia prolongada.

Tabela 5 Agentes quimioterápicos envolvidos com pigmentação das mucosas

Droga	Descrição
1. Busulfan	1. Deposição linear de pigmento na gengiva.
2. Fluorouracil	2. Acometimento da conjuntiva e da língua com manchas acastanhadas.
3. Tegafur	3. Máculas pigmentadas no lábio inferior e glânde.
4. Doxorrubicina	4. Pigmentação enegrecida na língua e máculas pigmentadas na mucosa oral.
5. Hidroxiureia	5. Máculas pigmentadas na língua e mucosa bucal.
6. Cisplatina	6. Hiperpigmentação oral.
7. Ciclofosfamida	7. Faixas pigmentares na margem gengival.

determiná-la (Tabela 6). Depois da alopecia e da mucosite, é a reação cutânea adversa a quimioterápico mais comum. Essa reação é dose-dependente e pode limitar o emprego do quimioterápico.

Estima-se que essa reação adversa ocorra em 6 a 64% dos doentes tratados com diferentes esquemas quimioterápicos.

A maioria dos doentes apresenta um pródromo de disestesia, com a sensação de pinicação ou formigamento nas palmas e plantas. Em poucos dias, a reação progride para uma sensação de dor em queimação em conjunção com edema bem delimitado e eritema. O eritema é simétrico e por vezes mais pronunciado sobre as partes moles das falanges distais. As mãos são geralmente mais acometidas dos que os pés, e podem ser a única área de acometimento. Alguns doentes apresentam uma fina descamação com ou sem eritema. Tem sido descrita uma variante bolhosa (Figuras 2 a 4) repre-

Tabela 6 Agentes associados com a síndrome eritrodisestésica palmoplantar

Frequentemente associados	
Citarabina	
Docetaxel	
Doxorrubicina e doxorrubicina lipossoma-encapsulada	
Fluorouracil	
Menos frequentemente associados	
Capecitabina	Hidroxiureia
Cisplatina	Mercaptopurina
Ciclofosfamida	Metotrexate
Daunorrubicina	Mitotane
Doxifluridina	Paclitaxel
Etoposídeo	Tegafur
Floxuridina	Vinorelbina

sentando uma forma mais grave da reação, especificamente associada à citarabina ou ao metotrexate. As lesões tendem a se agravar se o tratamento não é interrompido e o dolorimento e o edema associado podem causar restrição dos movimentos dos dedos. A dor pode ser tão intensa que os movimentos de atividades habituais diárias são limitados. Quando a droga é suspensa, a reação progressivamente melhora em cerca de duas semanas. Em alguns doentes, quando o tratamento é continuado apesar da síndrome eritrodise-



Figura 2 Síndrome eritrodisestésica devido a doxirrubicina grau IV pela OMS.



Figura 3 Síndrome eritrodisestésica causada por doxirrubicina após tratamento.



Figura 4 Síndrome eritrodisestésica causada por doxirrubicina.

tésica se instalar, pode ocorrer queratodermia palmoplantar. A reação surge mais rapidamente e com maior gravidade nos doentes que recebem terapia em *bolus* (entre 24 horas e 2 ou 3 semanas) do que em infusões contínuas em baixas doses (entre 2 e 10 meses).

Há diferentes classificações para graduar a gravidade da SEPP, porém as duas mais utilizadas são as da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do National Cancer Institute (EUA) (Tabela 7).

A diagnose diferencial mais relevante é com a doença enxerto-*versus*-hospedeiro aguda (AGVHD). A diferença fundamental é que a AGVHD ocorre em doentes que receberam transplante de medula óssea, além do envolvimento extracutâneo, com alterações gastrointestinais (dor abdominal e diarreia, elevação das enzimas hepáticas). Nos casos de AGVHD sem manifestações extracutâneas a distinção pode ser difícil. Contudo, a AGVHD apresenta eritema difuso e pode formar pápulas, enquanto que a SEPP tem eritema bem definido e edema. Não há diferenças histopatológicas relevantes entre elas, além do fenômeno de necrose de célula-satélite em todos os níveis da epiderme (queratinócitos apoptóticos adjacentes a linfócitos) na AGVHD e, por vezes, presença deiringometaplasia escamosa na SEPP. A distinção entre estas duas entidades é fundamental, pois o uso da ciclosporina é essencial na AGVHD, enquanto que na SEPP a ciclosporina piora a dor do doente.

Além de redução da dose do agente, aumento do intervalo entre os ciclos da quimioterapia e em última circunstância a retirada da droga, não há terapêutica específica para a SEPP que tenha se provado efetiva em grandes séries de casos. Alguns tratamentos têm sido propostos em pequenas séries

Tabela 7 Graduação da síndrome eritrodisestésica palmoplantar segundo a OMS e o NIC (EUA)

Critérios da OMS		Critérios do NIC	
Grau	Definição	Grau	Definição
1	Disestesia/parestesia, pinicação.	1	Alterações cutâneas ou dermatite sem dor.
2	Desconforto em segurar objetos e deambular, eritema ou edema.	2	Alterações cutâneas com dor, sem interferir com a função.
3	Eritema com dor e edema das palmas e plantas, eritema periungueal e edema.	3	Alterações cutâneas com dor interferindo nas funções.
4	Descamação, ulceração, bolha e dor intensa.		

Tabela 8 Recomendações ao tratamento da síndrome eritrodisestésica palmoplantar

Medidas gerais	Tratamento específico
Redução da dose, retirada da droga ou aumento do intervalo entre os ciclos de quimioterapia	Piridoxina nos casos onde se usou o fluorouracil, doxorubicina lipossomal, doxorubicina, docetaxel e etoposídeo
Curativos	Resfriamento das mãos (docetaxel)
Elevação da extremidade	Corticosteroides orais (doxorubicina, fluorouracil)
Compressas frias	Corticosteroide tópico potente (doxorubicina lipossomal, cisplatina e fluorouracil)
Medicação analgésica	
Emolientes	DMSO a 99% tópico (doxorubicina lipossomal)

de doentes ou em relatos de casos (Tabela 8). Alívio sintomático pode ser obtido com os cuidados da lesão para prevenção da infecção e elevação do membro para redução do edema. Esfriamento das mãos e dos pés durante o tratamento diminui o aporte sanguíneo nessas áreas e pode atenuar a gravidade da reação. Corticosteroides tópicos potentes têm sido empregados com sucesso variado, quando associados a emolientes. Os corticosteroides sistêmicos são úteis em algumas situações. A piridoxina (vitamina B₆) em doses de 200 a 300 mg/dia pode ser útil para tratamento e prevenção dessa reação, exceto quando for utilizada a citarabina ou a vincristina. Dimetilsulfóxido (DMSO) tópico a 99% aplicado 4 vezes ao dia durante 14 dias tem obtido cura em alguns casos de SEPP induzida pela doxorubicina peguilada lipossomal. Esse tratamento tem demonstrado forte atividade em doentes com reações de extravasamento durante a infusão de doxorubicina.

Memória de radiação

É um fenômeno no qual o agente quimioterápico induz uma reação inflamatória em uma área previamente irradiada⁵. Estas reações são de natureza predominantemente cutânea, porém podem acometer órgãos internos como pulmões, coração, mucosa da bexiga, esôfago, mucosa oral e do intestino e laringe supraglótica. Ocorre mais frequentemente com o uso de doxorubicina e dactinomicina, sendo menos frequente com bleomicina, etoposídeo, hidroxiureia, metotrexate, trimetrexate, vinblastina, 5-fluorouracil, lomustine, daunorubicina, melphalan, ciclofosfamida e citarabina, sendo outros também citados (Tabela 9).

Tabela 9 Agentes relacionados à memória de radiação

Bleomicina	Hidroxiureia
Ciclofosfamida	Idarrubicina
Citarabina	Lomustine
Dactinomicina	Melphalan
Daunorrubicina	Metotrexate
Doxorrubicina	Paclitaxel
Docetaxel	Tamoxifeno
Edatrexate	Trimetrexate
Etoposídeo (VP-16)	Vinblastina
Fluorouracil	

O mecanismo da memória de radiação é desconhecido, porém provavelmente relacionado ao reparo do DNA.

A dermatite por recaída de radiação pode ocorrer entre 8 e 15 dias após a radioterapia e geralmente surge em horas a dias após a administração do agente quimioterápico. Clinicamente o doente apresenta eritema doloroso ou não, com ou sem vesiculação, edema, descamação e prurido. As margens da lesão são bem definidas e correspondem ao local exato da radiação aplicada. Nos casos graves pode haver necrose e ulceração. A gravidade parece refletir diretamente a brevidade entre a radiação e a quimioterapia, bem como as doses tanto da radiação como do quimioterápico. Pode haver envolvimento visceral¹. A reação melhora espontaneamente dentro de horas ou semanas após a parada do quimioterápico, sendo o tratamento sintomático.

O uso de corticosteroide sistêmico em adição à descontinuação do quimioterápico determina excepcional melhora e pode permitir a reintrodução do tratamento.

Exacerbação de radiação

Ocorre quando um agente quimioterápico aumenta a toxicidade da radioterapia. Por definição, essas duas modalidades de tratamento devem ser administradas concomitantemente ou com intervalo máximo de 7 dias, além de juntas produzirem maior toxicidade do que se utilizadas isoladamente. Esse fenômeno é bem documentado e ocorre virtualmente em todos os órgãos, incluindo pele, mucosas, esôfago, pulmões, coração, trato digestivo, rins, fígado, cérebro, bexiga e olhos. Os agentes que mais frequentemente

a causam são bleomicina, dactinomicina, doxorrubicina, fluorouracil, hidroxiureia, 6-mercaptopurina e metotrexate.

Cinicamente a reação se apresenta como um remanescente da dermatite aguda por radiação com eritema, edema, vesiculação, bolhas ou erosões. A reação geralmente ocorre no local da radiação, porém pode se estender. Quando a mucosa é envolvida, ocorre grave mucosite. A reação é relacionada à dose, ao tipo de droga usada e à sequência de tempo entre a radiação e o uso do quimioterápico. A toxicidade pode ser aditiva ou supra-aditiva (sinérgica). Na toxicidade supra-aditiva a reação é maior que a soma de cada um dos tipos de tratamento.

O tratamento é sintomático e inclui a aplicação de compressas frias, cuidados locais para prevenção da infecção, evitar trauma, calor e luz ultravioleta. Pode haver sequelas como fibrose, atrofia cutânea e alterações telangiectásicas.

Interação com a luz ultravioleta

As erupções de fotossensibilidade são causadas por variados agentes (Tabela 10). A fototoxicidade causada por decarbazina, fluorouracil (sistêmico e tópico), tegafur e vinblastina é bem documentada. Infrequentemente a fototoxicidade é causada por dactinomicina, doxorrubicina, hidroxiureia, procarbazina, brequinarsodium, mitomicina, 6-thioguanina, flutamida e compostos de porfirinas usados na terapia fotodinâmica.

A reativação de eritema solar (recaída do UV) é um efeito adverso bem documentado com o uso do metotrexate. Ele ocorre quando o metotre-

Tabela 10 Interação entre quimioterápicos e ultravioleta

Fototoxicidade		Fotoalergia
Brequinar sódico	Metotrexate	Flutamida
Dacarbazina	Mitomicina C	Tegafur
Dactinomicina	Porfirinas	Foto-onicólise
Doxorrubicina	Procarbazine	Mercaptopurina
Fluorouracil	Tegafur	Recaída de UV
Hidroxiureia	Thioguanina	Etoposídeo/ciclofosfamida
	Vinblastina	Metotrexate
		Metotrexate/ciclofosfamida/fluorouracil
		Suramin

xate é usado geralmente 1 a 3 dias após a radiação com ultravioleta, quando o eritema da prévia exposição ao UV está esmaecendo. O ácido fólico não previne esta reação.

As reações fototóxicas se comportam como queimaduras solares exageradas nas áreas da pele expostas a luz, com eritema, edema, dor ou prurido. Podem ocorrer formação de bolhas e descamação em casos intensos. Hiperpigmentação residual pode persistir por meses. A diagnose é dada pela distribuição das lesões e pela relação temporal entre a quimioterapia e a exposição à luz.

O tratamento inclui a descontinuidade do agente e proteção solar por pelo menos duas semanas. Os filtros solares físicos são mais indicados. Compressas frias, anti-histamínicos sistêmicos e corticosteroides tópicos ou orais aliviam o quadro.

Inflamação de queratoses preexistentes

A inflamação seletiva de queratoses actínicas e seborreicas, mesmo que de existência subclínica ou inaparente, pode ocorrer com o uso de determinados agentes quimioterápicos¹. A droga mais frequentemente implicada na inflamação de queratoses actínicas é o fluorouracil sistêmico, porém tem sido observada também com cisplatina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, docetaxel, doxorubicina, pentostatina, 6-tioguanina e vincristina (Tabela 11).

O mecanismo fisiopatogênico é desconhecido, porém se especula a possibilidade do aumento da síntese de DNA anômalo dentro e em torno da

Tabela 11 Drogas associadas com inflamação de lesões

Queratoses actínicas	Queratoses seborreicas
Docetaxel	Citarabina
Doxorrubicina	
Fluorouracil	
Pentostatina	
Dactinomicina, vincristina e dacarbazina	
Doxorrubicina, citarabina e 6-tioguanina	
Doxorrubicina e vincristina	
Fluorouracil e cisplatina	

queratose actínica. Outra possibilidade é que represente uma reação do tipo recaída por radiação.

A inflamação de queratoses seborreicas pode ocorrer após a administração da citarabina e o surgimento de lesões de carcinoma espinocelular, após o uso de fludarabina.

Clinicamente as lesões de queratose actínica e seborreica tornam-se inflamadas, eritematosas e pruriginosas. A reação sempre ocorre nas áreas fotoexpostas da pele, geralmente uma semana após a quimioterapia. Ocorre regressão da inflamação entre 1 e 4 semanas após a retirada da droga.

Alívio sintomático pode ser obtido com o uso de corticosteroides tópicos de baixa a moderada potência. Descontinuação da quimioterapia não é indicada, uma vez que a reação pode ser autolimitada e ter até efeito terapêutico benéfico.

Reações de hipersensibilidade

Em teoria, todos os quimioterápicos podem originar erupções de hipersensibilidade. Certos agentes, como L-asparaginase, paclitaxel e mitomicina-C demonstram alta incidência de reações de hipersensibilidade que, pela gravidade, resultam em limitação do seu uso.

Do ponto de vista da classificação de Gel & Coombs, a maioria das reações adversas de hipersensibilidade são do tipo I, ou seja, IgE mediadas. Apresentam-se sob a forma de urticária, prurido, angioedema e anafilaxia. Ocorrem em geral dentro da primeira hora que se segue ao uso da droga, mas podem ocorrer tardiamente, até cerca de 24 horas após o uso da droga.

Reações do tipo III de Gel & Coombs decorrem da formação de imunocomplexos circulantes e determinam erupções do tipo eritema polimorfo e vasculite. No entanto, a L-asparaginase e a procarbazina determinam reações urticariformes via mecanismos do tipo III.

Dermatite alérgica de contato, reação tipo IV, pode ocorrer particularmente pela mostarda nitrogenada (mecloretamina) tópica.

Outras reações graves podem ocorrer, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), além de erupções exantemáticas, todas atualmente imputadas como reações do tipo IV de Gel &

Coombs expandido, a saber, respectivamente, SSJ e NET (tipo IVc, mediada pelo Fas, granzimas e perforinas) e erupções exantemáticas (tipo IVb, mediada por células T com produção de IL-5, com quimiotaxia de eosinófilos). As diferentes erupções de hipersensibilidade e os agentes mais implicados podem ser consultados na Tabela 12.

Tabela 12 Reações de hipersensibilidade e agentes quimioterápicos

Reação	Drogas
Urticária, prurido e angioedema	Amsacrina, L-asparaginase, bleomicina, busulfan, carboplatina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, diaziquone, didemnin B, diethylstilbestrol, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, etoposídeo, 5-fluorouracil, meclorethamina, melphalan, metotrexate, mitomicina C, mitotane, mitoxantrone, paclitaxel, pentostatin, procarbazina, teniposídeo, thiotepa, trimetrexate, vincristina e zinostatin
Urticária localizada (reações de exacerbação)	Doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina
Eritema polimorfo	Busulfan, bleomicina/cisplatina, bleomicina/cisplatina/vinblastina, clorambucil, ciclofosfamida, dietilelstilbestrol, etoposídeo, hidroxiureia, meclorethamina EV, meclorethamina tópica, metotrexate, mitomicina C, mitotane, paclitaxel e suramin
Necrólise epidérmica tóxica	Asparaginase, bleomicina, clorambucil, cladribine, citarabina, doxorrubicina, 5-fluorouracil, metotrexate, plicamicina, procarbazina e suramin
Vasculite (Figuras 5 e 6)	Busulfan, ciclofosfamida, citarabina, hexamethylene, bisacetamide (HMBA), hidroxiureia, levamisol, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrona, tamoxifeno
Dermatite de contato alérgica	Meclorethamina tópica, cisplatina tópica, daunorrubicina tópica, doxorrubicina tópica, 5-fluorouracil tópico, 5-fluorouracil EV, mitomicina C intravesical
Exantema	Bleomicina, carboplatina, cis-dichloro-trans-dihydroxy-bis-isopropylamine platinum, clorambucil, citarabina em alta dose, docetaxel, diethylstilbestrol, doxorrubicina intravesical, etoposídeo, 5-fluorouracil, hidroxiureia em alta dose, metotrexate, mitomicina C, mitotane, mitoxantrone, paclitaxel, pentostatina, procarbazina, suramin, thiotepa em alta dose

Flushing

Consiste no eritema temporário da face, pescoço, tórax superior, orelhas ou epigastro. O mecanismo determinante do *flushing* reside na vasodilatação transitória mediada pelo sistema nervoso autônomo ou na ação direta de substâncias circulantes que atuam na musculatura da parede vascular. Os nervos do sistema nervoso autônomo controlam também as glândulas sudoríparas, de forma que o *flushing* mediado pelos nervos é conhecido como *flushing* “úmido”, enquanto aqueles em que a substância atua diretamente



Figura 5 Vasculite em doente utilizando carboplatina e plactaxel.



Figura 6 Vasculite em doente utilizando carboplatina e plactaxel.

no músculo do vaso são ditos *flushing* “seco”. As drogas desencadeadoras de *flushing* são listadas na Tabela 13.

Hidradenite écrina neutrofílica (HEN)

Ocorre em geral quando se utilizam quimioterápicos combinados, o que torna às vezes difícil julgar quais drogas foram responsáveis¹. A citarabina é a droga mais referida, contudo outras estão implicadas (Tabela 14). Alguns autores defendem a existência da HEN como expressão de fenômeno paraneoplásico, uma vez que foi encontrada em caso inicial de leucemia mieloide aguda ainda não tratada.

O mecanismo é desconhecido, porém pode ser decorrente da excreção do quimioterápico pelas glândulas écrinas e seu efeito tóxico direto sobre o epitélio écrino¹.

O quadro clínico pode ser precedido de febre e os sinais clínicos são inespecíficos. A erupção cutânea distribui-se por cabeça, pescoço, tronco e extremidades, com lesões que variam desde o eritema violáceo até pápulas, nódulos, pústulas e placas papulosas¹. As lesões podem ser purpúricas ou hipercrômicas, únicas ou múltiplas. Tende a surgir entre 2 dias e 3 semanas do início do tratamento, regredindo espontaneamente sem cicatriz ou sequelas após 1 a 4 semanas da retirada da droga.

A diagnose diferencial é ampla e inclui sepse e embolia séptica em doente neutropênico pós-quimioterapia, vasculite, leucemia *cutis*, reação de

Tabela 13 Agentes que podem produzir *flushing*

Asparaginase	Dacarbazina
Fluorouracil (EV/tópico)	Procarbazine
Bleomicina	Didemnin B
Flutamida	Suramin
Carboplatin	Dietilstilbestrol
Leuprolide	Tamoxifeno
Carmustina	Docetaxel
Lomustina	Teniposídeo
Cisplatin	Doxorrubicina
Paclitaxel	Trimetrexate
Ciclofosfamida	Etoposídeo
Plicamicina	

hipersensibilidade, urticária, eritema polimorfo e dermatoses neutrofílicas como síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso bolhoso e pioderma gangrenoso atípico. Pelo fato da apresentação clínica inespecífica e pela amplitude de diagnose diferencial, alguns sugerem que a HEN deva ser incluída na plêiade de diagnose de qualquer erupção que ocorra em doentes sob quimioterapia, sendo seu diagnóstico final firmado pela histopatologia.

Dessa forma, a histopatologia é essencial à diagnose definitiva. É constituída por denso infiltrado neutrofílico, dentro e ao redor das glândulas écrinas, com necrose das células do epitélio écrino. O acometimento das glândulas apócrinas tem sido relatado. Ocasionalmente pode haver siringometaplasia escamosa, hemorragia e edema na derme, espongiose e/ou vacuolização da camada basal da epiderme, necrose de queratinócitos e depósito de mucina nas glândulas écrinas e em torno delas podem ser observados. Em doentes com grave neutropenia, o infiltrado neutrofílico pode estar ausente, porém a necrose do epitélio écrino é característica.

A HEN é uma reação adversa autolimitada. A maioria dos casos não necessita de tratamento. Em outros ciclos de quimioterapia, 60% dos doentes podem ter recorrência do quadro. A eficácia do uso de corticosteroides sistêmicos ou anti-inflamatórios não hormonais de forma profilática ou terapêutica ainda é questionável.

Siringometaplasia escamosa écrina (SMEE)

A SMEE constitui uma reação adversa incomum aos quimioterápicos. Ela pode ser também encontrada em associação com ulcerações crônicas, tumores cutâneos, exposição a agentes tóxicos e diversos processos inflamatórios. Dessa forma, não é uma reação histopatológica exclusiva ao uso de quimioterápicos.

Tal como a HEN, o mecanismo é desconhecido, porém pode ser decorrente da excreção do quimioterápico pelas glândulas écrinas e seu efeito

Tabela 14 Drogas relacionadas com hidradenite écrina neutrofílica

Bleomicina	Doxorrubicina
Clorambucil	Lomustine
Ciclofosfamida	Mitoxantrona
Citarabina	

tóxico direto sobre o epitélio écrino. Na verdade, postula-se que a SMEE represente o final não inflamatório do espectro das reações adversas aos quimioterápicos nas glândulas écrinas.

Tal como a HEN, a SMEE tem apresentação clínica similar e inespecífica, constituída por máculas eritematosas, pápulas e placas papulosas ou vesículas, localizadas ou generalizadas. O aparecimento das lesões ocorre entre 2 e 39 dias após o início da quimioterapia e melhora espontaneamente após 4 semanas.

A marca diagnóstica é a histopatologia, caracterizada pela presença de metaplasia escamosa das glândulas écrinas na derme papilar. Pode ainda haver necrose mínima e focal do epitélio da glândula écrina, proliferação fibroblástica e edema do estroma periductal. Em oposição à HEN, o infiltrado neutrofílico é mínimo ou ausente.

A SMEE não demonstra estar relacionada a um agente quimioterápico específico ou à própria malignidade. Numerosas drogas têm sido relacionadas, como citarabina, mitoxantrona, daunorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracil, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, metotrexate, busulfan, melphalan, carmustina, thiotepa e suramin. A SMEE tem sido observada em associação com síndrome eritrodisestésica palmoplantar, reações de memória por radiação e em doentes sob transplante de medula óssea que receberam altas doses de quimioterápicos.

Erupção cutânea de recuperação linfocitária (ECRL)

Tem sido observada em doentes com leucemia que receberam terapia ablativa da medula óssea.

Em geral aparece entre o 6º e o 21º dia após o início da quimioterapia. Esse ponto corresponde ao início da recuperação dos linfócitos periféricos subsequente ao nadir de contagem leucocitária induzido pelo quimioterápico. Embora o mecanismo exato não tenha sido elucidado, acredita-se que a erupção seja causada pelo retorno de linfócitos imunocompetentes à circulação periférica com citotoxicidade cutânea subsequente. São encontrados linfócitos T e células de Langerhans nas biópsias dessas reações.

O quadro clínico consiste em máculas eritematosas pruriginosas, pápulas ou placas papulosas que se tornam confluentes e pode ocorrer eritrodermia. Além disso, a erupção tem correlação estreita com a elevação da temperatura corporal conjuntamente ao aparecimento da erupção. A febre cede em torno de 2 a 3 dias e a erupção tende a ceder após vários dias com descamação e leve hiperpigmentação residual.

As drogas mais associadas a essa reação são citarabina, aminorrubina, amsacrina, etoposídeo, ciclofosfamida e vincristina, porém não é específica a nenhum agente. Outros agentes podem ser observados na Tabela 15.

A diagnose diferencial deve ser feita com sepse, exantemas virais, reação tipo enxerto-*versus*-hospedeiro, leucemia ou linfoma cutâneo e hipersensibilidade ou toxicidade medicamentosa.

A histopatologia é inespecífica. Achados mais característicos incluem infiltrado mononuclear perivascular superficial, alterações epidérmicas leves como espongiose, alteração vacuolar da camada basal e desmaturação de queratinócitos secundária ao quimioterápico. Há raros queratinócitos disqueratóticos e não são observados eosinófilos. Em ocasiões em que o doente foi tratado com fator de crescimento de granulócitos e macrófagos e interleucina-3 ocorreu a presença na histopatologia das lesões de linfócitos atípicos, com grandes núcleos pleomorfos e hipercromáticos. Em certas ocasiões torna-se difícil distinguir a ECRL da doença enxerto-*versus*-hospedeiro.

Outras reações adversas cutâneas observadas com quimioterápicos

Vários padrões de erupções têm sido relatados associados a determinadas drogas, e podem ser consultados na Tabela 15.

Novos agentes quimioterápicos

Nas últimas duas décadas, novos agentes quimioterápicos foram introduzidos no armamentário anticanceroso com manifestações mucocutâ-

Tabela 15 Outras reações adversas cutâneas aos quimioterápicos

Reação adversa	Drogas associadas
Acne	Agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico, dactinomicina, fluoxymesterone, medroxiprogesterona, vinblastina
Acantose nigricante	Dietilstilbestrol
Eritrodermia	Clorambucil/busulfan, cisplatina, metotrexate, mitomicina C intravesical
Erupção fixa a droga	Dacarbazina, hidroxiureia, paclitaxel, procarbazina
Erupção líquen plano atrófico-símile	Hidroxiureia
Erupção liquenoide	Hidroxiureia, tegafur
Erupção tipo dermatomiosite	Hidroxiureia, tamoxifen, tegafur
Eritema nodoso	Busulfan, dietilstilbestrol
Exacerbação de dermatite herpetiforme	Ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina
Foliculite	Dactinomicina, daunorrubicina lipossomal, fluorouracil, metotrexate
Fenômeno de Raynaud	Bleomicina, bleomicina/vinblastina, bleomicina/vinblastina/cisplatina, bleomicina/etoposídeo/cisplatina, bleomicina/cisplatina/velban, bleomicina/vincristina, bleomicina/vincristina/cisplatina, bleomicina/vincristina/doxorubicina, bleomicina/doxorubicina/dacarbazina/vinblastina, mostarda nitrogenada/vincristina/procarbazina/prednisona, vincristina
Lúpus induzido por droga	Aminoglute thimide, dietilstilbestrol, hidroxiureia, leuprolide, tegafur
Hirsutismo	Dietilstilbestrol, fluoxymesterone, tamoxifeno
Penfigoide bolhoso	Dactinomicina/metotrexate
Porfiria cutânea tardia	Busulfan, ciclofosfamida, dietilstilbestrol, metotrexate
Pseudolinfoma cutâneo	Tamoxifeno
Psoríase pustulosa	Aminoglute thimide
Reação esclerodermia-símile	Bleomicina, docetaxel
Telangiectasia	Carmustina, hidroxiureia
Úlceras da pema	Hidroxiureia, metotrexate

neas até então não descritas ou peculiares⁶. Esses agentes podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação (Tabela 16)⁶.

O natalizumab é um anticorpo humanizado direcionado contra a beta-4-integrina, uma importante molécula de adesão celular, utilizada no tratamento de esclerose múltipla e doença de Crohn. Pode causar erupções generalizadas, como erupção urticada e grave infecção cutânea por *Candida* sp. Há uma controvérsia de que esta droga possa acelerar a evolução de nevos melanocíticos para melanoma.

Inibidores do sinal de transdução

Há duas categorias de fármacos que se enquadram nesta ação: pequenas moléculas e anticorpos monoclonais que inibem o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e os inibidores multiquinase⁶.

Drogas antirreceptor do fator de crescimento epidérmico

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) é um membro da família dos receptores ERBBB da tirosina quinase, a qual também inclui Erb2 (HER2/neu), Erb3 (HER3) e Erb4 (HER4).

Tabela 16 Classificação dos novos agentes quimioterápicos

Categoria	Agente quimioterápico
Inibidores dos sinais de transdução	Antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico: gefitinib, erlotinib, cetuximab e panitumumab Inibidores multiquinase: imatinib, dasatinib, nilotinib, sorafenib e sunitinib
Inibidores do proteossoma	Bortezomib
Inibidores do fuso	Taxanos: docetaxel e paclitaxel Alcaloides da vinca: vinorelbina
Antimetabólicos	Análogos da purina: fludarabina e cladribina Análogos pirimidínicos: capecitabina, tegafur, gemcitabina e perimetrexed
Agentes genotóxicos	Agentes alquilantes: carboplatina e oxiplatina Antraciclinas: doxorubicina lipossomal, daunorrubicina lipossomal e idarrubicina Inibidores da topoisomerase I: topotecan e irinotecan

Adaptado de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70.

Constitui glicoproteínas transmembrana que desempenham papel relevante em numerosos cânceres, sendo expressos também nas células da pele. Essas drogas incluem queratinócitos, células do folículo piloso, glândulas écrinas e sebáceas⁶.

Após a ligação do EGFR com o seu ligante, o EGFR se dimeriza e subsequentemente ativa a tirosina quinase, a qual por sua vez fosforiliza um certo número de moléculas que ativam as vias intracelulares (Figura 5)⁷. Essas vias determinam uma rede de efeitos na indução da proliferação celular e migração das células epiteliais, bem como sobre a angiogênese⁶.

Os agentes que inibem o EGFR têm sido seletivamente empregados nos estágios avançados de malignidades que expressam intensamente o receptor do EGF, incluindo o carcinoma espinocelular (CEC) da cabeça e pescoço, cânceres pancreáticos, câncer de pulmão não de pequenas células (CPNPC), câncer colorretal e câncer da mama⁶.

A inibição seletiva da via de sinalização do EGFR pode ser obtida utilizando-se anticorpos humanizados que se ligam ao domínio extracelular do EGFR (panitumumab, cetuximab) ou por meio de pequenas moléculas inibidoras da tirosina quinase, que competem com o trifosfato de adenosina pela ligação com o domínio tirosina quinase do receptor (erlotinib e gefitinib) (Figura 7). Devido à aberrante maior expressão do EGFR nas células neoplásicas, esses receptores têm uma função importante na carcinogênese de certos tumores⁶.

Os agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR) são representados atualmente por panitumumab, cetuximab, erlotinib (OSI-774) e gefitinib (ZD1839). Esses agentes podem inibir o crescimento tumoral sem a toxicidade sistêmica das drogas quimioterápicas convencionais. Uma vez que o EGFR é também expresso pelos queratinócitos basais, sebócitos, bainha externa do pelo e algumas células endoteliais, os agentes que inibem o EGFR estão associados a diversos efeitos adversos dermatológicos (Tabelas 17 e 18)⁶. A maioria dos doentes experimenta erupções leves a moderadas e não necessita da retirada do tratamento⁶.

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o receptor HER2/neu, produto de um gene (ERB2) frequentemente muito expresso em um tipo agressivo de tumor da mama. Pode ocasionar reações de infusão e pode produzir fotossensibilidade quando combinado com os taxanos na quimioterapia. Além disso, foliculite em tufo no couro cabeludo pode ser observada, com descamação e prurido.

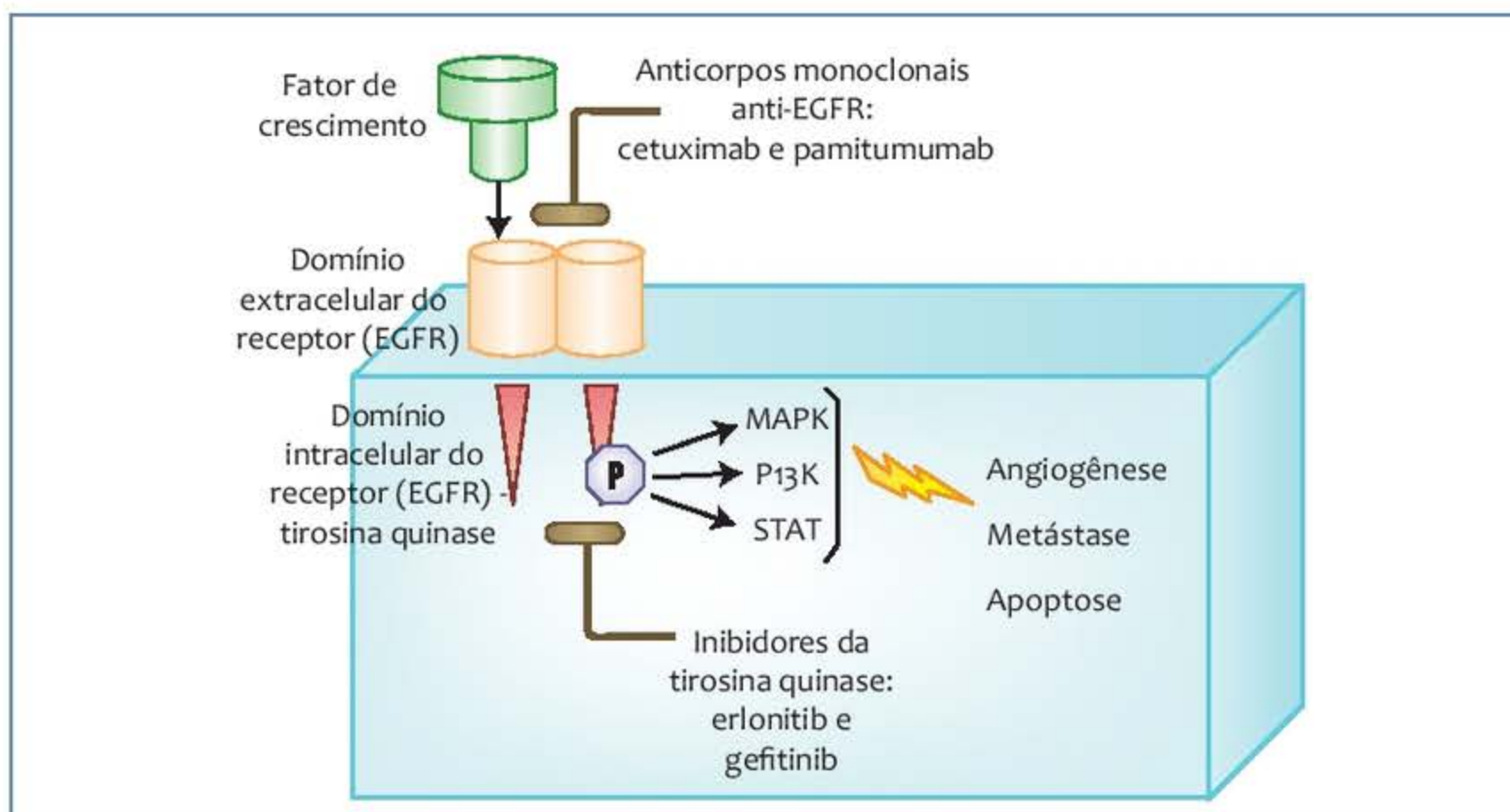


Figura 7 O domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico é inibido pelos anticorpos monoclonais, ou pela inibição intracelular da fosforilação (P) da tirosina quinase, que resulta em interrupção da sinalização dos passos subsequentes, incluindo a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e sinal transdutor e ativador da transcrição (STAT), que consequentemente impede a angiogênese e a geração de metástases.

Tabela 17 Efeitos adversos cutâneos mais frequentes com os agentes inibidores do EGFR

Crescimento anormal dos pelos do couro cabeludo, da face e/ou sobrancelhas
Reação anafilática na infusão (cetuximab)
Erupção pápulo-pustulosa (acneiforme)
Paroníquia com ou sem granulomas piogênicos
Telangiectasias
Xerose

Adaptado de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70.

A toxicidade cutânea dos anti-EGFR é na verdade mais um efeito farmacológico do que uma reação de hipersensibilidade, sendo na verdade um marcador clínico da ação inibidora efetiva destas drogas, com a gravidade da erupção correspondendo à resposta do tumor⁶.

Os efeitos cutâneos observados com os anti-EGFR são as alterações do crescimento capilar e da textura do cabelo, a paroníquia com ou sem in-

fecção secundária ou formação do granuloma piogênico (Figuras 8 a 10), xerose difusa e descamação cutânea.

A manifestação mais característica e intensa é a erupção pápulo-pustulosa folicular não comedoniana (erupção acneiforme), que ocorre na cabeça, no pescoço, na porção central do tórax e dorso, e que progride para acometimento difuso (Figuras 11 a 14)⁶. O prurido pode estar presente, o que diferen-

Tabela 18 Efeitos adversos cutâneos esporádicos com os inibidores do EGFR

Reação adversa relatada como relato de caso	Agente anti-EGFR envolvido
Doença de Grover	Cetuximab
Eritema necrolítico migratório	Gefitinib
Exacerbação da psoríase preexistente	Gefitinib
Expansão da área irradiada	Gefitinib e erlonitib
Vasculite	Gefitinib

Adaptado de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70.



Figura 8 Granuloma piogênico em doente em uso de anti-EGFR.



Figura 9 Granuloma piogênico em doente em uso de anti-EGFR.



Figura 10 Granuloma piogênico em doente em uso de anti-EGFR (erlotinib).



Figura 11 Erupção acneiforme na face pelo anti-EGFR.



Figura 12 Erupção acneiforme no dorso pelo anti-EGFR.



Figura 13 Erupção acneiforme no tórax anterior pelo anti-EGFR.



Figura 14 Erupção acneiforme no dorso e xerose pelo anti-EGFR.

cia essa reação das erupções acneiformes por corticosteroides, antiepilépticos, vitamina B₆ e B₁₂. Erupções acneiformes ocorrem em mais de 50% dos doentes em uso de cetuximab, podendo chegar a 75 a 100%. Geralmente essas manifestações ocorrem nas primeiras semanas (2 dias até 6 semanas) do início do uso de anticorpos monoclonais anti-EGFR (cetuximab e panitumumab). A erupção é dose-dependente, porém a duração não se correlaciona com a extensão temporal do tratamento. As erupções acneiformes com anticorpos monoclonais são mais graves e extensas do que as com inibidores da tirosina quinase.

Na Tabela 19 podemos observar a classificação dessas erupções de acordo com o National Cancer Institute / Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 3.0 (NCI CTCAEv3.0).

Tabela 19 Agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico, classificação das reações e tratamento

Toxicidade cutânea	NCI CTC v2.0	NCI CTC v3.0	Tratamento
Descamação: Grau I	Erupção maculosa ou papulosa assintomática.	Erupção maculosa ou papulosa assintomática.	Sem intervenção recomendada.
Grau II	Erupção maculosa ou papulosa sintomática, acometendo menos que 50% da área de superfície corpórea; descamação localizada acometendo menos que 50% da área de superfície corpórea.	Erupção maculosa ou papulosa sintomática, acometendo menos que 50% da área de superfície corpórea; descamação ou outra lesão cutânea localizada acometendo menos que 50% da área de superfície corpórea.	Sem intervenção recomendada.
Grau III	Erupção maculosa, papulosa ou vesiculosa sintomática, \geq 50% da área de superfície corpórea; descamação localizada acometendo \geq 50% da área de superfície corpórea; eritrodermia.	Erupção maculosa, papulosa ou vesiculosa sintomática, \geq 50% da área de superfície corpórea; descamação localizada acometendo \geq 50% da área de superfície corpórea; eritrodermia.	Sem intervenção recomendada.
Grau IV	Esfoliação generalizada ou dermatite ulcerativa.	Esfoliação generalizada, dermatite ulcerativa ou bolhosa.	Sem intervenção recomendada.
Erupção acneiforme Grau I	Não disponível.	Intervenção não indicada.	Intervenção não indicada.

continua

Tabela 19 Agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico, classificação das reações e tratamento (Continuação)

Toxicidade cutânea	NCI CTC v2.0	NCI CTC v3.0	Tratamento
Grau II	Não disponível.	Intervenção indicada.	Tópicos: peróxido de benzoíla, metronidazol, eritromicina, clindamicina ± retinoides tópicos. Tetraciclina oral ± retinoides tópicos. Não usar tetraciclina oral se houver paroníquia, pois pode exacerbar a condição. Anti-histamínico oral se houver prurido. Modificar a dose ou o esquema terapêutico com anti-EGFR.
Grau III	Não disponível.	Lesões associadas a dor, desfiguração, descamação ou ulceração.	Alta dose de tetraciclina oral para reduzir a inflamação aguda. Isotretinoína oral (pode agravar a paroníquia. Não usar concomitante à tetraciclina). Espaçar o tratamento com anti-EGFR.
Grau IV	Não disponível.	–	Descontinuação do tratamento com anti-EGFR. Possível manejo em unidade de queimados.

O estudo histopatológico das lesões pápulo-pustulosas não demonstra aumento da atividade das glândulas sebáceas, lesões comedonianas ou ruptura folicular que explique a inflamação, diferenciando-a da acne vulgar. Os folículos encontram-se alargados e às vezes obstruídos por excesso de queratinócitos. Na derme pode ser observado infiltrado neutrofílico, particularmente envolvendo o infundíbulo folicular. Pode haver acantólise intraepidérmica em associação com os dutos de glândulas écrinas. Nas lesões de doentes em uso de gefitinib há expressivo afinamento da camada córnea e perda do arranjo em cesta de basquete.

Paroníquia ocorre em cerca de 10 a 15% dos doentes em uso de cetuximab e gefitinib. Frequentemente surge entre 4 e 8 semanas de tratamento ou por vezes após 6 meses. Acomete múltiplos dedos das mãos e os primeiros dedos dos pés. Pode ser muito dolorosa nos casos em que granuloma piogênico se desenvolve⁸. Pode ser contornada com esteroide tópico potente, como triamcinolona a 0,1%. Em caso de onicocriptose, parada rápida do anti-EGFR e cirurgia de cantotomia podem ser executadas.

A xerose cutânea ocorre em 12 a 35% dos doentes, particularmente em uso de gefitinib⁹. Tem predileção pelas áreas de acometimento prévio ou simultâneo pela erupção acneiforme. Alguns doentes têm xerose do períneo e da vagina com desconforto para micção. A xerose pode progredir para eczema asteatósico crônico com infecção secundária pelo estafilococo ou herpes-vírus simples tipo 1. Alguns investigadores têm relatado concomitantemente o surgimento de escamas e ressecamento nos sulcos nasogenianos que lembram a dermatite seborreica¹⁰. Histologicamente, a epiderme é afinada e compacta, com paraqueratose variável. A inibição *in vitro* do EGFR causa parada do crescimento dos queratinócitos e inicia a diferenciação terminal dos mesmos, eventos que podem levar aos sinais e sintomas clínicos observados¹⁰⁴. Deve-se utilizar emoliente e corticosteroides tópicos de baixa potência no eczema. Fissuras podem ser tratadas com propilenoglicol a 50% em solução sob oclusão ou curativo hidrocoloide.

Ressecamento da mucosa vaginal e prurido, secura perineal e “irritação ocular”, incluindo blefarite, têm sido relatados com estes agentes (Figuras 15 e 16)¹².

São também relatadas anormalidades nos cabelos e pelos com os anti-EGFR⁶. Os cabelos tornam-se finos, quebradiços e encaracolados. Nas extre-



Figura 15 Blefarite e tricomegalia ciliar pelo anti-EGFR.

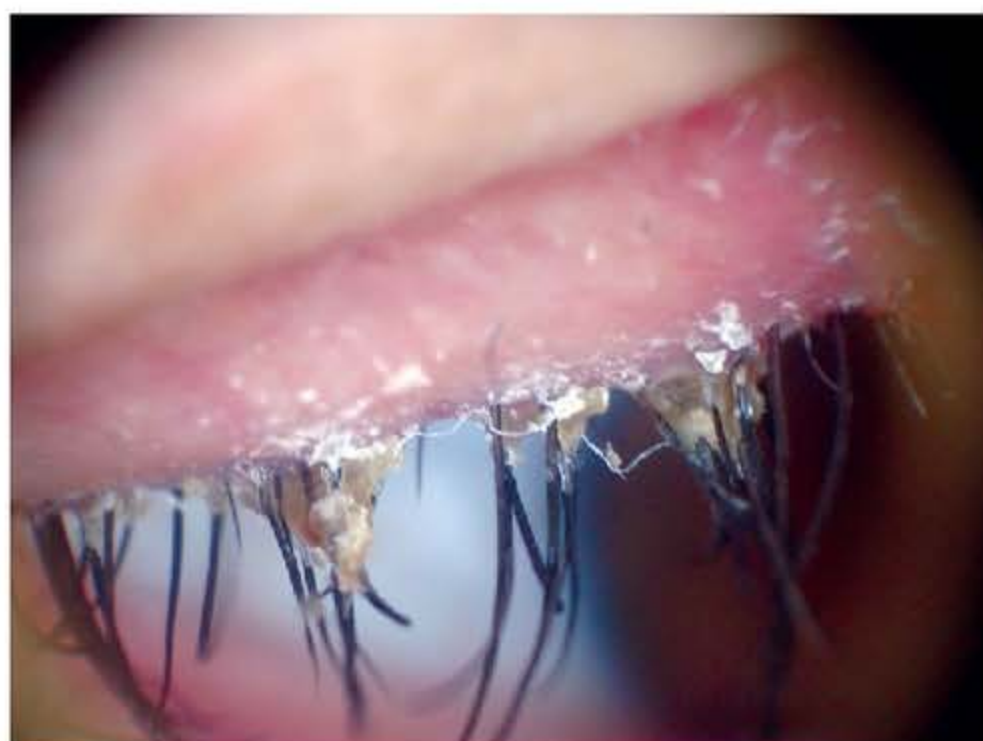


Figura 16 Blefarite e tricomegalia ciliar pelo anti-EGFR vistas com dermatoscopia.

midades também ocorrem essas alterações. Os pelos da barba apresentam um crescimento menor, com diminuição da necessidade de se barbear sendo relatada pelos doentes. Há relatos de casos com alopecia cicatricial e alopecia em placa tipo areata relatados com o gefitinib¹³.

Inibidores da multiquinase

Os efeitos adversos mais relatados com esses agentes estão resumidos nas Tabelas 20 e 21.

Tabela 20 Efeitos cutâneos adversos dos inibidores multiquinase

Efeito adverso	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Sorafenib	Sunitinib
Acne		•			
Alopecia		•	•	•	
Dermatose bolhosa					•
Despigmentação dos cabelos					•
Edema	•			•	•
Eritema acral		•		•	•
Erupção eritematosa na face				•	
Erupção liquenoide	•				
Estomatite		•		•	•
Eritrodermia	•				
Exantema morbiliforme	•	•	•		
Flushing				•	
Fotossensibilidade	•	•			
Hemorragias subungueais em estilhaço				•	•
Hiperidrose		•			
Hipopigmentação cutânea localizada ou generalizada	•				
Prurido	•	•	•		
Repigmentação dos cabelos acinzentados	•				
Síndrome de Stevens-Johnson	•				
Toxicidade ocular	•				
Xerose	•	•	•		

Adaptada de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70 & Burgin S. New drugs, new rashes: update on cutaneous drug reactions. Adv Dermatol, 2005;21:279-302.

Tabela 21 Relatos de casos com efeitos adversos aos inibidores multiquinase

Efeitos cutâneos adversos	Imatinib	Desatinib	Sorafenib
Desordem linfoproliferativa de células B	•		
Distrofia ungueal	•		
Eritema nodoso	•		
Erupção tipo micose fungoide	•		
Erupção tipo pitíriase rósea	•		
Estomatite	•		
Exacerbação de porfiria cutânea tardia	•		
Hiperpigmentação	•		
Hiperpigmentação ungueal	•		
Hiperqueratose acral psoriasiforme	•		
Inflamação de queratoses actínicas			•
Mucinose folicular	•		
Paniculite		•	
Papuloeritroderma de Ofuji	•		
Pustulose exantemática generalizada aguda	•		
Regressão de psoríase	•		
Síndrome de Sweet	•		
Siringometaplasia escamosa écrina	•		
Vasculite	•		•

Adaptada de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70 & Burgin S. New drugs, new rashes: update on cutaneous drug reactions. Adv. Dermatol. 2005;21:279-302.

O imatinib (*imatinib mesylate*, STI571) é uma droga de uso oral aprovada nos Estados Unidos como agente de primeira linha no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) e para outros tumores raros do estroma gastrointestinal. Também tem demonstrado eficácia no dermatofibrossarcoma protuberans metastático, na síndrome hipereosinofílica e em outras desordens mieloproliferativas, além do sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS⁶. O imatinib atua inibindo uma série de tirosina quinases, como: c-kit, receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α), receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas Fip1-like 1 (Fip1L1-PDGFR α), entre outros. Um subtipo de doentes que têm mastocitose sistêmica e eosinofilia associada, os quais têm o oncogene FIP1L1-PDGFR α , também respondem alcançando remissão completa com o gefitinib¹³.

Além de reações mucocutâneas como estomatite e foliculite acneiforme com acentuação do acrossiríngio, o sunitinib (usado em carcinoma renal e tumores do estroma gastrointestinal resistentes ao imatinib) tem produzido reações cutâneas adversas fotodistribuídas mimetizando lúpus eritematoso subagudo.

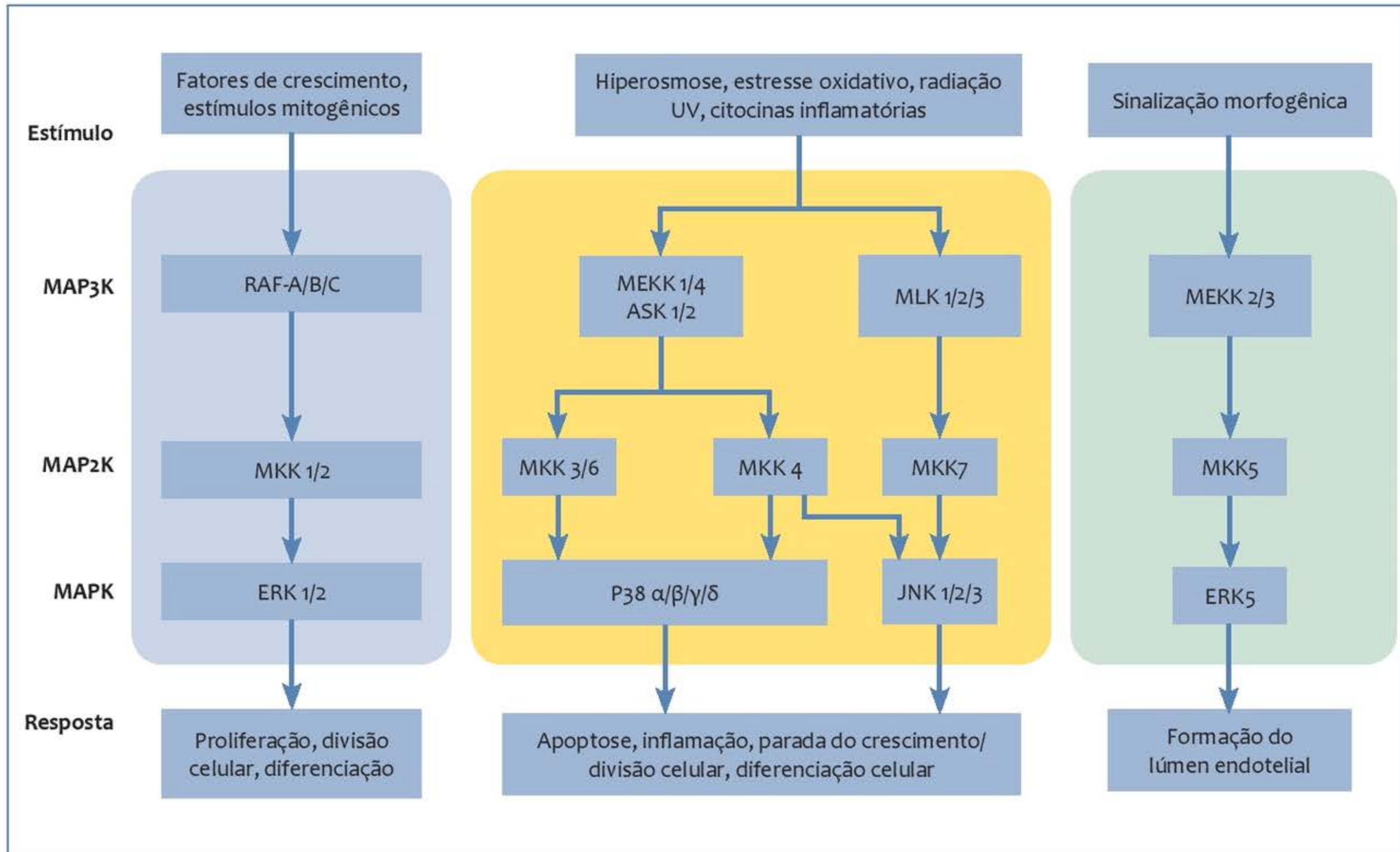
Inibidores da via do RAS-RAF-MEK-ERK (inibidores do BRAF)

Nos últimos anos cresceu o desenvolvimento de agentes que têm como alvo as vias oncogênicas de forma integrada relacionadas a proliferação celular, crescimento tumoral e metástases¹⁶. A detecção em vários cânceres de mutações na via de sinalização intracelular do RAS-RAF-MEK-ERK (Tabela 22), também conhecida como via da proteína quinase intracelular ativada por mitógeno (via do MAPK, *intracellular mitogen-activated protein kinase*), gerou alto interesse, especialmente em decorrência das mutações do BRAF (oncogênese homólogo B1 do sarcoma viral murino v-RAF, *v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) nos melanomas¹⁶.

A via do MAPK, também conhecida como via “RAS-RAF-MEK-ERK”, constitui-se em uma cascata enzimática sequencial de RAS, RAF e MEK e ERK quinases. O acoplamento do receptor tirosina quinase (RTK) resulta em ativação da RAS-GTPase. A regulação pelas proteínas GTPase [RAS (K-RAS, N-RAS e H-RAS)], as quais ativam subsequencialmente outras quinases (RAF/MEK/ERK), conduz primariamente a eventos de fosforilação nuclear e, em menor extensão, citossólicos. O resultado dessa multiplicidade de eventos inclui a promoção da proliferação celular, diferenciação, migração, sobrevivência celular e apoptose, as quais são baseadas em vias clássicas de retroalimentação por sinais de estímulo e inibição¹⁰⁹.

Várias alterações somáticas, como mutações de proteínas e receptores, amplificação gênica, quebra dos elementos de retroalimentação e/ou sinalização autócrina ou parácrina podem influenciar estas vias e determinar um estímulo anormal e, eventualmente, neoplasia¹⁶.

A via BRAF é altamente expressa nos melanócitos, e suas mutações têm sido relatadas em cerca de 60 a 70% dos melanomas¹⁶. Algo em torno de mais de 80% são mutações no ponto ^{V600E}BRAF¹⁶. Outros tumores, como carcinomas espinocelulares (CECs) da cabeça e do pescoço também apresentam mutações da via BRAF, porém menos frequentemente e em menor número¹⁶.

Tabela 22 Visão simplificada da via da cascata MAPK nos mamíferos

Experimentos laboratoriais pré-clínicos demonstraram em modelos tumorais xenográficos que a droga vemurafenib interferiu com a via do MAPK em células com mutação do BRAF em um padrão muito seletivo¹⁶. Tem-se relatado que os melanomas malignos da pele sem dano solar crônico frequentemente demonstram mutações no BRAF, assim os tornam mais suscetíveis a intervenções farmacológicas que têm como alvo a via do MAPK¹⁹. Por outro lado, os melanomas acrais e de mucosas parecem demonstrar esta característica muito raramente. Assim surgiram tratamentos específicos baseados em peculiaridades tumorais topográficas, com drogas que atuam na via do MAPK, as quais têm como alvo as mutações ativadas do oncogene BRAF com drogas “seletivas”, chamadas de classe I (vemurafenib, dabrafenib), e “não seletivas”, chamadas de classe II (sorafenib) inibidoras do BRAF¹⁶.

Os de classe I exercem sua ação nas formas ativadas das quinases do BRAF, enquanto as de classe II inibem a fase de conformação de repouso das enzimas com mínima ação contra tumores com ponto de mutação no ^{V600E}BRAF. Apesar do vemurafenib ter uma ação clínica muito favorável na inibição de tumores com mutação BRAF, tal inibição paradoxalmente ativa a via wt-BRAF em células normais. Dessa forma, o vemurafenib, o dabrafenib e o sorafenib paradoxalmente ativam a via do MAPK em queratinócitos normais via heterodimerização dose-dependente do BRAF/CRAF e por ativação do CRAF, promovendo proliferação de queratinócitos na pele normal⁶. Esse efeito no tecido previamente sadio pode explicar alguns dos mecanismos envolvidos no surgimento de várias neoplasias com o uso de inibidores do BRAF, e junto com a inibição direta de receptores na pele, essas ações farmacológicas desses medicamentos podem contribuir para o amplo espectro de eventos dermatológicos adversos significativos frequentemente vistos com o uso desses agentes anticâncer¹⁶.

Toxicidade cutânea dos agentes anti-BRAF

O espectro clínico da toxicidade dos inibidores do BRAF parece ser proporcional à dose e ao tempo de exposição ao fármaco, podendo variar desde exantemas (máculo-papular, papuloso, folicular), pele seca (xerose), prurido, reações de fotossensibilidade, síndrome eritrodisestésica palmoplantar (ou síndrome pé-mão, comum com o sorafenib) e lesões benignas até

lesões pré-malignas a malignas, como lesões escamoproliferativas e proliferações melanocíticas¹⁶. Outros eventos adversos menos comuns incluem a formação de mília, disqueratose acantolítica, lesões paniculite-símbles e reações eritema tóxico-símbles¹⁶. Na Tabela 23, essas reações adversas aos inibidores do BRAF e seu manejo estão sumarizadas¹⁶.

Inibidores do proteossoma

Bortezomib

Foi o primeiro inibidor do proteossoma a entrar no mercado em 2003, tendo sido aprovado no tratamento do mieloma múltiplo avançado⁶.

O proteossoma é um complexo de proteínas que reside no citoplasma e no núcleo de todas as células e é responsável pela degradação das proteínas celulares, incluindo proteínas envolvidas no ciclo vital celular⁶.

O bortezomib seletiva e reversivelmente inibe o proteossoma, resultando em um aumento da apoptose nas células malignas¹⁵. Os efeitos adversos do bortezomib são geralmente leves, em sua maioria no trato gastrointestinal (náusea, diarreia, obstipação e vômito), além de citopenias, fadiga e neuropatia periférica⁶. Reações cutâneas adversas ao bortezomib têm sido relatadas: nódulos, placas, exantema morbiliforme febril, ulcerações no tronco, vasculite e síndrome de Sweet⁶.

Inibidores do fuso

Os taxanos (docetaxel e paclitaxel) atuam como agentes estabilizadores dos microtúbulos, na formação da tubulina e prevenindo a depolimerização dos polímeros formados⁶. Os feixes de microtúbulos se acumulam, sendo a divisão celular interrompida e propiciando a morte das células em divisão⁶.

Os efeitos cutâneos adversos relacionados aos taxanos encontram-se resumidos na Tabela 24.

Os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina e vinorelbina) são efetivos em uma ampla variedade de malignidades linfoproliferativas e tumores sólidos⁶. Com o vinorelbina, o qual é um novo alcaloide da vinca semissin-

Tabela 23 Toxicidade cutânea comum com os agentes inibidores do BRAF e seu manejo

Efeitos adversos	Aspectos gerais	Manejo
Lesões escamoproliferativas benignas (papilomas, queratoses verrucosas, verrugas e queratoses seborreicas)	Papilomas cutâneos: observados em 18-30% dos doentes em protocolos de fase II/III com vemurafenib; queratoses verrucosas: clinicamente lembram verrugas virais, porém a histopatologia revela papilomatose, acantose, hiperqueratose e leve atipia, com ausência de grânulos de querato-hialina, coloitose ou crescimento invasivo, sendo mais comuns na face e com o uso de dabrafenib; verrugas virais: ocorrem em torno de 30% dos doentes em uso de vemurafenib e dabrafenib, porém o papel do HPV no seu desenvolvimento ainda é desconhecido; queratoses seborreicas: relatadas entre 6-14% dos pacientes em uso do vemurafenib e em 34% dos com dabrafenib. Foi relatada inflamação de queratoses seborreicas com sorafenib; hiperqueratose plantar: geralmente em pontos de fricção em 22-42% dos doentes com dabrafenib e 19-28% com vemurafenib.	1. Terapia física: crioterapia com N ₂ líquido, eletrofulguração, laser de CO ₂ . 2. Cirúrgico: excisão ou <i>shaving</i> (lesões maiores).
Lesões escamoproliferativas malignas (tumores queratinizados cutâneos, carcinoma espinocelular e queratoses actínicas)	Tumores queratinizados cutâneos: constituem uma das mais intrigantes reações adversas dos inibidores do BRAF. Os doentes podem desenvolver lesões solitárias ou múltiplas, de maneira gradual ou eruptiva, com várias combinações de queratoses actínicas, queratoacantomas, carcinomas espinocelulares e mesmo carcinomas basocelulares. As queratoses actínicas lembram lesões hipertróficas, e ocorrem entre 6-16% dos em uso de vemurafenib e 5-10% dos em uso de dabrafenib. A taxa de evolução das queratoses actínicas para CEC ainda nestes casos é desconhecida; lesões de carcinoma espinocelular e queratoacantoma-símile: ocorrem em 4-31% dos recebendo vemurafenib, < 11% com dabrafenib e em 6-7% com sorafenib.	1. Lesões isoladas: cirurgia excisional ou <i>shaving</i> . 2. Lesões pequenas: terapia física com crioterapia com N ₂ líquido, eletrofulguração. 3. Lesões múltiplas: cremes tópicos como imiquimod 2,5%, fluorouracil 5%, terapia fotodinâmica. Oral: acitretina. Cirúrgica: excisional ou <i>shaving</i> . 4. Vigilância clínica: exame de corpo total a cada 4-8 semanas.

continua

Tabela 23 Toxicidade cutânea comum com os agentes inibidores do BRAF e seu manejo (Continuação)

Efeitos adversos	Aspectos gerais	Manejo
Exantemas (maculopapular, papular, folicular, dermatite seborreica-símile)	Exantema maculopapular: em 8-20% dos doentes em uso de vemurafenib. Geralmente surge cerca de 2 semanas do início do uso do agente e pode ou não ser pruriginoso. Alguns lembram queratoses pilares. Erupções acneiformes são incomuns. Mesmo em casos de exantemas de grau 3 com o uso dos inibidores do BRAF, a reexposição ao fármaco não resulta em piora ou precipitação de reações graves.	1. Grau 1 – tópico: compressas geladas, umectantes, corticosteroides (hidrocortisona 2,5% na face e triamcinolona 0,1% no corpo). Oral: anti-histamínicos. 2. Grau 2 – corticosteroides orais, dose baixa de acitretina, modificação da dose ou interrupção do tratamento com anti-BRAF.
Prurido	Ocorre em 22-30% dos que usam vemurafenib e 8-19% dos com sorafenib, sendo geralmente de intensidade leve.	1. Grau 1 – tópico: compressas geladas, umectantes, cremes antipruriginosos (pramoxine 1%, doxepina 5%, mentol 0,5%), corticosteroides tópicos. 2. Grau 2 – adicionar anti-histamínicos orais, agonistas do GABA (gabapentina, pregabalina). 3. Grau 3 – considerar corticosteroides orais.
Fotossensibilidade	Relatada em 30-52% dos doentes usando vemurafenib.	1. Grau 1 – tópico: corticosteroides (hidrocortisona 2,5% na face e triamcinolona 0,1% no corpo) e umectantes. 2. Grau 2/3 – tópico: esteroide (hidrocortisona 2,5% na face e triamcinolona 0,1% no corpo) e umectantes. Oral: anti-histamínicos ou corticosteroides. Controle da dor com narcóticos ou anti-inflamatórios não hormonais. Barreira: roupa com cobertura, chapéu de abas largas, filtro solar UVB (FPS > 30) e UVA, evitar exposição solar.

continua

Tabela 23 Toxicidade cutânea comum com os agentes inibidores do BRAF e seu manejo (Continuação)

Efeitos adversos	Aspectos gerais	Manejo
Alopecia	Ocorre em 36% dos doentes recebendo vemurafenib, 20% dos com dabrafenib e 27-53% dos com sorafenib. Pode haver afinamento generalizado do cabelo e dos pelos corporais e pelos encaracolados. Pode se resolver espontaneamente com a parada do tratamento.	1. Grau 1 – penteado diferente para cobrir as áreas de alopecia. Minoxidil tópico 2-5% 2 x ao dia. 2. Grau 2 – cobertura cosmética. Minoxidil tópico 2-5% 2 x ao dia.
Síndrome eritrodisestésica palmoplantar ou síndrome mão-pé	Acometimento palmoplantar mais comum com sorafenib e queratoses plantares com vemurafenib e dabrafenib.	1. Grau 1 – tópico: cremes umectantes queratolíticos (ureia 20-40%, ácido salicílico 6%, lactato de amônio 12%, 3 x ao dia). 2. Grau 2 – tópico: cremes umectantes queratolíticos (ureia 20-40%, ácido salicílico 6%, lactato de amônio 12%, 3 x ao dia) e esteroides tópicos de alta potência. Oral: analgésicos, anti-inflamatórios, agonistas do GABA, opioides. 3. Grau 3 – considerar redução da dose ou descontinuação temporária ou permanente do tratamento. Precauções: evitar fricção, atividade traumática, sapatos apertados, adotar uso de luvas e meias de algodão, repouso e elevação dos pés.
Proliferações melanocíticas (nevus, melanomas secundários)	Podem ocorrer ativação de nevus, regressão, segundo melanoma primário e proliferações melanocíticas atípicas. Escurecimento de nevus preexistentes, nevus eruptivos e lentigos.	Avaliação por dermatologista. Vigilância clínica: exame de corpo total.
Reações incomuns	Erupções variadas como síndrome de Stevens-Johnson (vemurafenib), lesões paniculite-símeles com artralguas, carcinomas basocelulares, milia eruptivo, disqueratose acantolítica tipo doença de Darier-símile ou doença de Groover-símile, disqueratoma verrucoso, granuloma piogênico, formação de abscesso, líquen simples crônico, angiofibroma, vitiligo, angioma, dermatofibroma, porém sem comprovação causal.	Avaliação por dermatologista.

Tabela 24 Efeitos tegumentares adversos dos taxanos

Docetaxel	Alopecia Mucosite Eritema Prurido Urticária Exantema Eritema acral Placa de eritrodisestesia fixa Memória de radiação Dermatite psoriasiforme/fotodistribuída Pseudoesclerodermia Lúpus eritematoso cutâneo subagudo Anormalidades ungueais: onicólise, linhas de Beau, onicomadese, eritema subungueal, hemorragia subungueal e hiperpigmentação
Paclitaxel	Alopecia Mucosite Reações de hipersensibilidade Anormalidades ungueais: onicólise Relatos de casos: eritema acral, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, pseudoesclerodermia e lúpus eritematoso cutâneo subagudo

Adaptada de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70.

tético, estruturalmente similar à vimblatina, têm-se observado os seguintes efeitos adversos: leucopenia, neuropatia periférica leve a moderada, flebite, náusea, obstipação, alopecia severa (80% dos doentes tratados), eritema acral, reação de extravasamento devido à ação irritante e vesicante⁶.

Antimetabólicos

São drogas que interferem com enzimas necessárias ao processo de síntese do DNA⁶. Os efeitos cutâneos adversos dos antimetabólicos estão resumidos na Tabela 25.

Agentes genotóxicos

Agentes alquilantes

Incluem os agentes platinum, como a carboplatina e a oxaplatina, os quais são agentes de primeira linha no tratamento do carcinoma de ovário recorrente⁶.

Tabela 25 Efeitos cutâneos adversos dos antimetabólicos

Efeito adverso	Fludarabina	Cladribina	Capecitabina	Tegafur	Gemcitabina	Pemetrexed
Eritema acral			•		•	
Alopecia					•	
Erupção erisipela-símile					•	
Exantema		•			•	•
Queratoderma palmoplantar				•		
Pênfigo paraneoplásico	•					
Fotossensibilização				• (erupção fotoalérgica e fotoliquenoide)		
Dermatite por memória de radiação					•	•
Estomatite			•		•	
Hiperpigmentação acral				• (incluindo melanoníquia)		
Inflamação de queratoses actínicas			•			
Urticária vasculite						•
Necrólise epidérmica tóxica		?				

Adaptada de: Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol. 2008;58:545-70.

Os efeitos adversos observados com a carboplatina incluem alopecia (mais comum), eritrodermia, edema facial, prurido palmoplantar, *flushing* facial⁶. Com a oxaplatina pode-se observar prurido, anafilaxia e reações de extravasamento pelas propriedades vesicantes e irritantes⁶.

Antraciclinas

São agentes diretamente tóxicos sobre o DNA e RNA e que também inibem a topoisomerase II, usados para malignidades hematológicas e tumores sólidos⁶. Os efeitos cutâneos adversos mais comuns são listados na Tabela 26.

Inibidores da topoisomerase I

A topoisomerase I transitoriamente rompe a fita única do DNA durante a replicação, prevenindo assim a formação exagerada da espiral do DNA⁶. O topotecan causa especialmente alopecia (77%) e exantema máculo-papular em 6% dos doentes⁶. O irinotecan determina alopecia (50% dos doentes) e mucosite grave em 5 a 10% dos indivíduos tratados com esse agente⁶.

Necrose escrotal por extravasamento de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

A quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica (QIH) é um tratamento eficaz para carcinomatose disseminada dentro da cavidade peritoneal. O tratamento expõe o tecido do tumor a doses elevadas de quimioterapia, enquanto minimiza a absorção sistêmica e a toxicidade. O procedimento é geralmente precedido ou acompanhado pela cirurgia citorrredutora do tumor, bem como a lise de aderências e peritonectomia para aumentar a exposição à quimioterapia intraperitoneal. As complicações do procedimento podem resultar da cirurgia ou da toxicidade sistêmica do agente quimioterápico. Podem incluir perfurações intestinais, fuga anastomótica, fístulas, fugas biliares, pancreatite, hemorragia pós-operatória, eventos cardiovasculares, insuficiência renal, infecção e sepse.

Apesar de úlceras genitais constituírem complicações do tratamento com ácido all-trans retinoico no tratamento da leucemia promielocítica agu-

da, úlceras genitais com necrose foram relatadas em 2007 por Akhavan¹⁶ em dois doentes em decorrência da quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica. Nosso grupo no HC-FMUSP também acompanhou um caso similar, com o uso da mitomicina-C (MMC)¹⁷ (Figuras 17 e 18). A patogênese da ulceração escrotal é discutível. Estudos anteriores demonstraram que a administração intradérmica de MMC inibe a cicatrização de feridas e induz a necrose da pele. A possível causa da úlcera escrotal nestes pacientes sob esse tipo de procedimento é a existência de um *processus vaginalis* patente, permitindo que a MMC possa ser sequestrada no escroto, a partir da sua aplicação na cavidade peritoneal. Neste cenário, a MMC iria induzir uma reação inflamatória, resultando em subsequente inflamação e ulceração da parede escrotal. O por-

Tabela 26 Efeitos cutâneos adversos das antraciclinas

Efeitos adversos	Doxorrubicina lipossomal	Daunorrubicina lipossomal	Idarrubicina
Alopecia	•	•	•
Eritema acral	•	•	•
Hidradenite écrina neutrofílica	•		
Memória de radiação	•		•
Estomatite	•	•	•
Hiperpigmentação cutânea	•		
Pigmentação transversa em faixa das unhas			•
Reações de infusão		•	
Reações de extravasamento			•



Figura 17 Necrose escrotal pela mitomicina C.

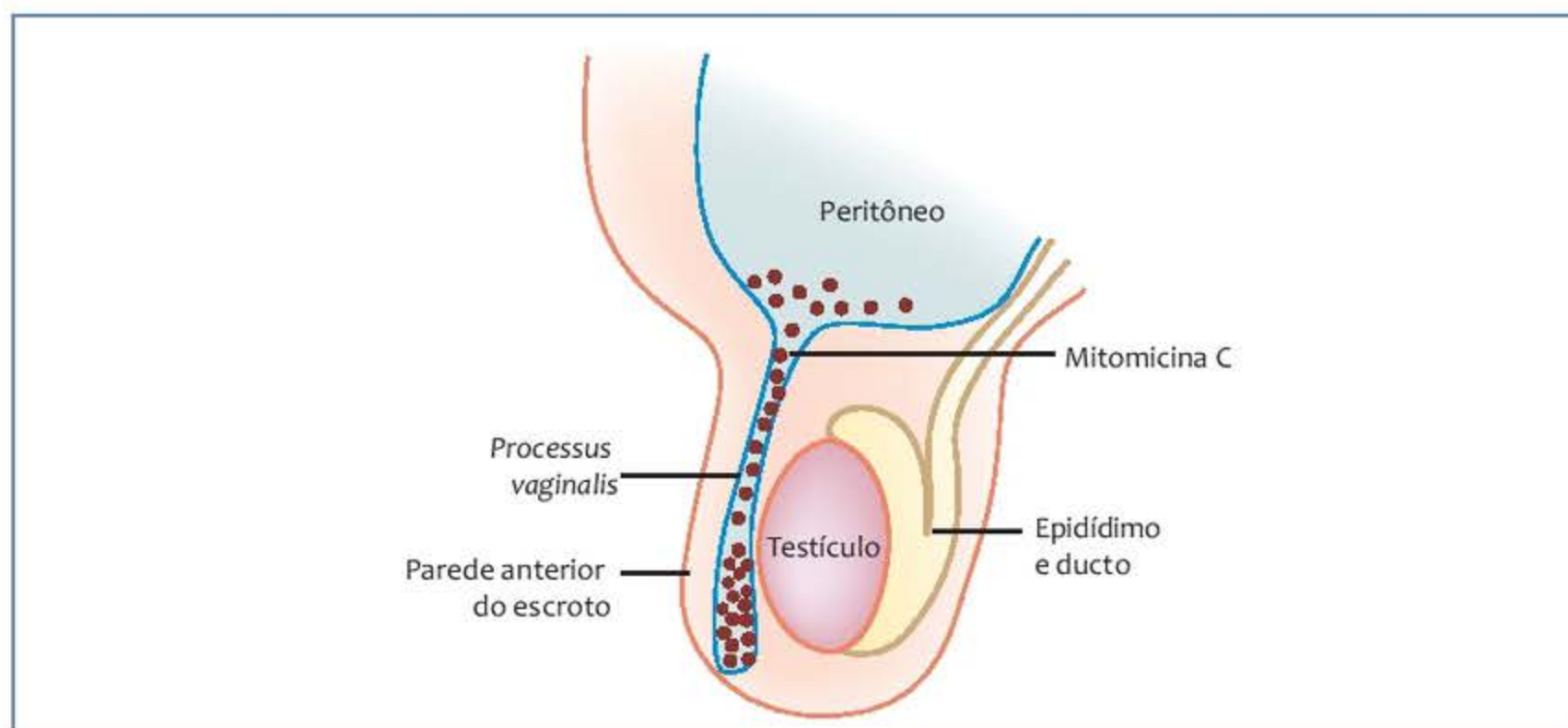


Figura 18 Mecanismo proposto pelo qual a mitomicina C, através da patência do *processus vaginalis*, alcança a parede escrotal anterior, a partir de sua infusão na cavidade abdominal.

quê dos testículos não serem afetados pela presença de MMC no escroto é incerto. Essa teoria também não explica por que apenas a parede escrotal anterior foi afetada nos três casos relatados na literatura. Uma segunda explicação seria o local do derrame da MMC sobre a pele escrotal, com a consequente inflamação e ulceração. Essa segunda teoria seria consistente com a localização anterior das úlceras.

Independentemente da etiologia, urologistas devem estar cientes da possibilidade de ulceração escrotal após a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para não atrasar o tratamento dessa complicação dolorosa. O tratamento de escolha deve ser a excisão cirúrgica, porque o sucesso do tratamento conservador em nossa experiência tem sido fraco.

Processus vaginalis patente total ou parcialmente patente é encontrado em 15 a 37% dos homens adultos, podendo permitir a passagem de fluidos até os genitais, mesmo sem evidência de hérnia inguinal.

Manifestações cutâneas associadas ao uso da hidroxiureia

A hidroxiureia ou hidroxycarbamida é um agente antineoplásico que interfere com a síntese do DNA pela inibição da ribonucleotídeo redutase e é utilizada em doenças mieloproliferativas, incluindo leucemia mieloide crônica (LMC), trombocitemia essencial e policitemia vera¹⁸. Também utilizada

em formas resistentes ao tratamento convencional de psoríase e na redução da frequência das crises de falcerização da anemia falciforme¹⁸. Seus efeitos colaterais sistêmicos e metabólicos são bem conhecidos e incluem leucopenia e plaquetopenia, porém há efeitos dermatológicos menos conhecidos com o uso a longo prazo da hidroxiureia¹⁸.

Pseudodermatomiosite com o uso crônico da hidroxiureia

Vários efeitos crônicos cutâneos do uso crônico da hidroxiureia são relatados, tais como xerose, alterações pigmentares, formação de úlceras, alopecia, queratodermia palmoplantar, atrofia tecidual e cromoníquia¹⁹⁻²². Além destes, há vários relatos de lesão pseudodermatomiosite em doentes utilizando a hidroxiureia por longos períodos²³⁻²⁹. Geralmente se manifesta como lesões em placas escamosas, eritematosas e lineares sobre a porção dorsal das articulações interfalangeanas e metacarpofalangeanas¹⁸ (Figuras 19 a 21).

As lesões ainda podem ocorrer fora da clássica distribuição supraparticular e podem incluir placas escamosas ou poiquilodérmicas nos pés, cotovelos (Figura 22), palmas e face, onde podem causar edema¹⁸. Alterações cutâneas com o desenvolvimento de telangiectasias são comuns, de modo similar ao que é visto na dermatomiosite idiopática¹⁸. Em muitos doentes há concomitância de úlceras, mais frequentemente ocorrendo nas pernas e pés^{30,31}. As biópsias cutâneas das lesões de pseudodermatomiosite demonstram uma ex-



Figura 19 Pseudodermatomiosite pela hidroxiureia.



Figura 20 Pseudodermatomiosite pela hidroxiureia.



Figura 21 Detalhe da lesão de pseudodermatomiosite pela hidroxiureia.

pressão aberrante de proteína p53³². Além disso, há infiltrado mononuclear perivascular com degeneração vacuolar dos queratinócitos da camada basal da epiderme e acúmulo de corpos colóides na derme papilar (Figura 23)¹⁸.

Não há acometimento muscular na pseudodermatomiosite desencadeada pelo uso crônico de hidroxiureia¹⁹. Os mecanismos que determinam lesões dermatomiosite-símbles ainda não estão esclarecidos, porém remetem a um possível papel na aceleração do fotoenvelhecimento fisiológico da pele, e reações similares têm sido observadas com várias medicações, como estatinas³³⁻³⁵, penicilamina³⁶, vacinação com BCG³⁷, tegafur (derivado do 5-fluorouracil)³⁸, ciclofosfamida³⁹ e etoposídeo³⁹.

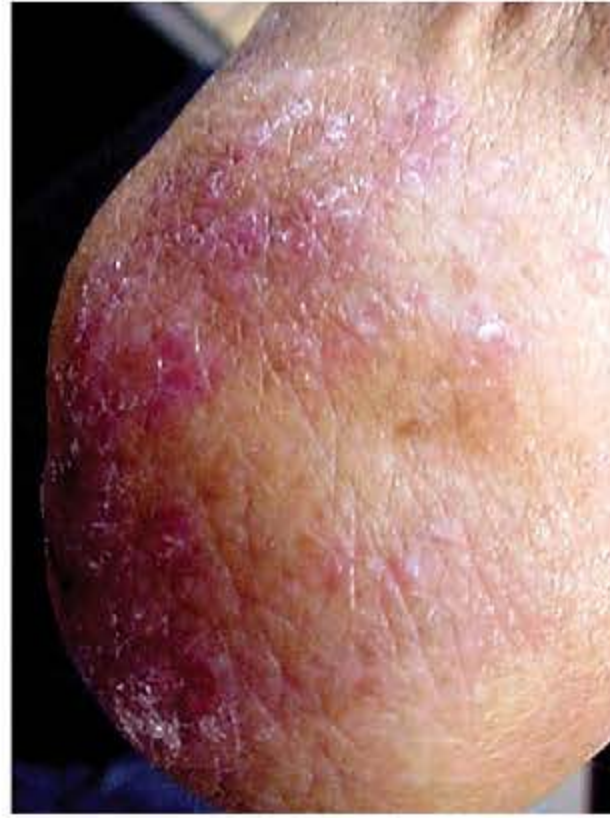


Figura 22 Pseudodermatomiosite com lesões no cotovelo.

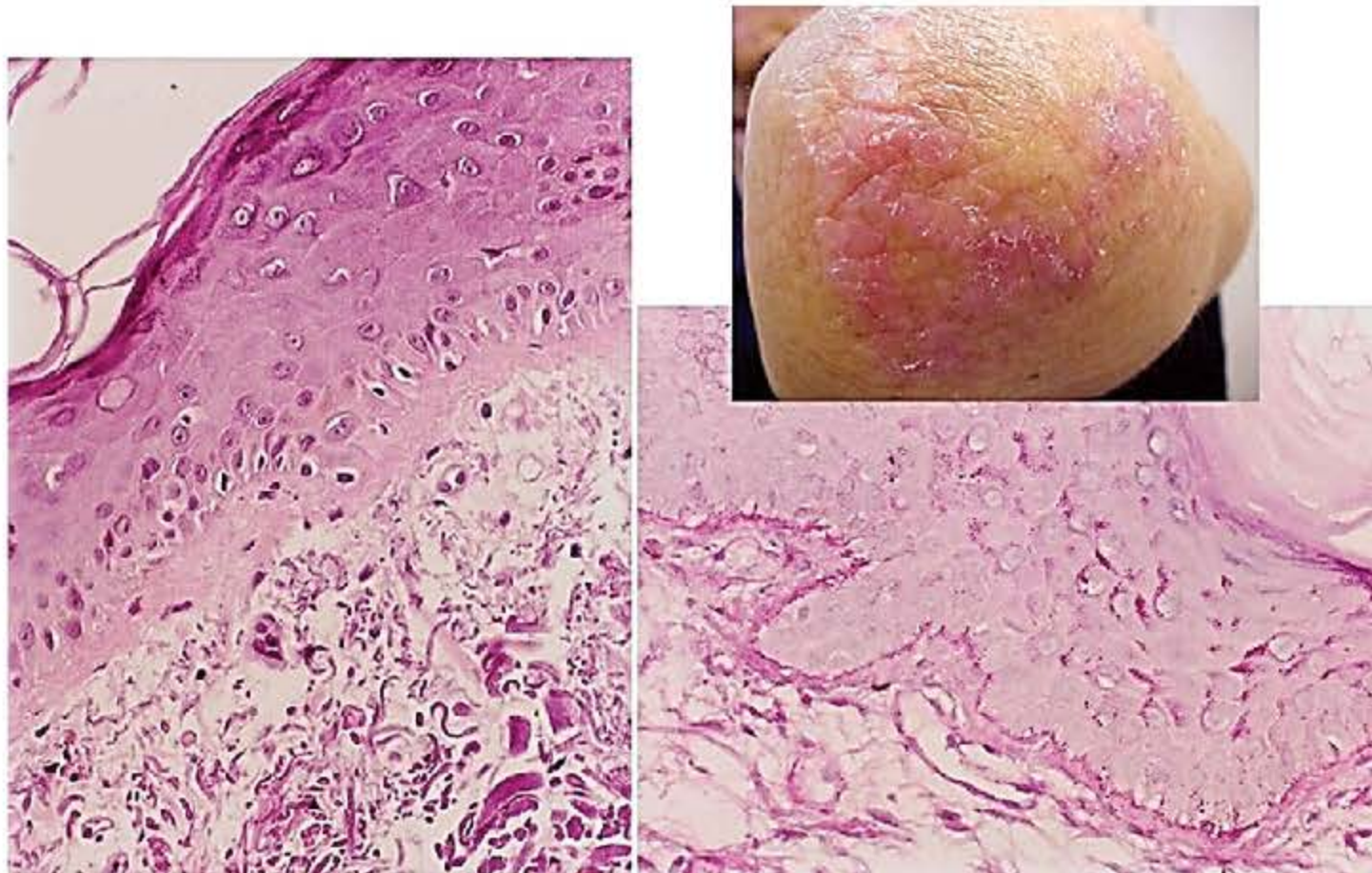


Figura 23 Pseudodermatomiosite: lesões clínicas e histopatológico à esquerda e acima demonstrando degeneração vacuolar da camada basal da epiderme e leve espessamento da zona de membrana basal à coloração do PAS (inferior direita).

Câncer cutâneo não melanoma com o uso de hidroxureia

Há várias observações na literatura a respeito da maior propensão dos doentes em uso crônico com hidroxureia em desenvolver fotoenvelhecimento acelerado e dano actínico na pele¹⁸. Os doentes tendem a desenvolver

câncer cutâneo não melanoma (CCNM) na pele exposta ao sol (Figura 24) e não exposta ao sol depois de um período de latência de uso da droga de 2 a 13 anos, enquanto que displasias epiteliais precursoras tendem a melhorar com a retirada da droga⁴⁰⁻⁴³. Há também relato de carcinoma de Merkel surgindo com o uso de hidroxiureia⁴⁴. Por interferir na síntese do DNA, a hidroxiureia inibe os mecanismos de reparo do dano do DNA que seriam normalmente ativados pelo dano produzido pela radiação ultravioleta no DNA humano¹⁸. A hidroxiureia é convertida em radical livre nitróxido dentro das células, o qual determina um dano oxidativo nas proteínas celulares e nos lipídeos, bem como interrompe as vias de sinalização e biossíntese normais que controlam o crescimento e a proliferação celular¹⁸. O estresse oxidativo crônico propiciado pelos metabólitos da hidroxiureia (nitróxidos) constitui uma fonte de promoção tumoral, que soma-se ao efeito da radiação UVB carcinogênica, acelerando o desequilíbrio que leva ao desenvolvimento e à progressão de lesões pré-cancerosas¹⁸.

Formação de úlceras após uso de hidroxiureia

Alguns doentes que apresentam pseudodermatomiosite após uso prolongado da hidroxiureia (isto é, mais que 5 anos) desenvolvem ulcerações do-



Figura 24 Carcinoma espinocelular agressivo em doente com policitemia vera tratado por vários anos com hidroxiureia.

lorosas e recalcitrantes nas pernas, frequentemente acompanhadas de atrofia circunjacente⁴⁵⁻⁴⁹. As ulcerações podem ocorrer de forma independente do surgimento de lesões pseudodermatomiosites¹⁸. Embora as ulcerações nas pernas sejam características dessa reação, há casos relatados nos pés e na genitália. A média de duração das úlceras pode ser de 10 anos apesar dos cuidados locais, sendo a retirada da hidroxiureia necessária para alcançar cicatrização, o que geralmente ocorre em torno de 3 meses depois¹⁸. As biópsias das lesões frequentemente demonstram atrofia epidérmica e fibrose dérmica, na ausência de qualquer dano vascular, tais como vasculite leucocitoclástica ou microangiopatia diabética⁵⁰. Pode ser vista microangiopatia trombótica¹⁸. Há uma ampla variedade de protocolos de tratamento que se propõem a acelerar a cicatrização destas úlceras, os quais incluem a combinação de prostaglandina E₁/pentoxifilina⁵¹, fator estimulador de colônia de granulócitos/macrófagos⁵², Apligraf⁵³, fator de crescimento de fibroblastos tópicos⁵⁴ ou o uso de matriz moduladora de proteases⁵⁵.

Referências bibliográficas

1. Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):45-63.
2. Miori L, Vignini M, Rabbiosi G. Flagellate dermatitis after bleomycin: a histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. 1990;12:598-602.
3. Abess A, Keel DM, Graham BS. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol*. 2003;139:337-9.
4. Piroth MD, Krempien R, Wannenmacher M, et al. Radiation recall dermatitis from docetaxel. *Onkologie*. 2002;25:438-40.
5. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:545-70.
6. Tiseo M, Loprevite M, Ardizzoni A. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new prospective in the treatment of lung cancer. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2004;4(2):139-48.
7. Yang TY, Chen KC, Yin MC, Wang RC, Lin YC. Complications of therapy in cancer patients: case 1. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4646-8.
8. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(11 Suppl 12):23-8.
9. Segalier S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33.

10. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):598-601.
11. Herbst RS, Lo Russo PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefinitib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer*. 2003;4:366-9.
12. Graves JE, Jones BF, Lind AC, Hefferman MP. Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:349-53.
13. Pardani A. Systemic mastocytosis: bone marrow pathology, classification, and current therapies. *Acta Hematol*. 2005;114:41-51.
14. Wu KL, Heule F, Lam K, Sonneveld P. Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with multiple mieloma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:897-900.
15. Belum VR, Fischer A, Choi JN, Lacouture ME. Dermatological adverse events from BRAF inhibitors: a growing problem. *Curr Oncol Rep*. 2013;15:249-59.
16. Akhavan A, Yin M, Benoit R. Scrotal ulcer after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Urology*. 2007;69(4):778.e9-10.
17. Avancini J, Silva F, Criado PR, Pfiffer T, Sanches Junior JA. Scrotum ulcer developed after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin-C. *BJUI*. 2012;2012:2. Disponível em: <http://www.bjui.org/ContentFullItem.aspx?id=843&SectionType=1&title=Scrotum-Ulcer-Developed-After-Intraperitoneal-Hyperthermic-Chemotherapy-with-Mitomycin-C>.
18. Hagen JW, Magro CM, Crowson NA. Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*. 2012;30:695-730.
19. Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. *Arch Dermatol*. 1975;111(2):183-7.
20. Gropper CA, Don PC, Sadjadi MM. Nail and skin hyperpigmentation associated with hydroxyurea therapy for polycythemia vera. *Int J Dermatol*. 1993;32(10):731-3.
21. O'Branski EE, Ware RE, Prose NS, et al. Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):859-61.
22. Sigal M, Crickx B, Blanchet P, et al. Cutaneous lesions induced by long-term use of hydroxyurea. *Ann Dermatol Venereol*. 1984;111(10):895-900 [in French].
23. Richard M, Truchetet F, Friedel J, et al. Skin lesions simulating chronic dermatomyositis during long term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(4 Pt 1):797-9.
24. Perrot JL, Cambazard F. A case for diagnosis: hydrea pseudo-dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol*. 1994;121(6-7):499-500 [in French].
25. Kelly RI, Bull RH, Marsden A. Cutaneous manifestations of long-term hydroxyurea therapy. *Australas J Dermatol*. 1994;35(2):61-4.
26. Senet P, Aractingi S, Porneuf M, et al. Hydroxyurea induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol*. 1995;133(3):455-9.
27. Weber L, Schick E, Merkel M, et al. Dermatomyositis-like skin changes with long-term hydroxyurea (Litalir) therapy. *Hautarzt*. 1995;46(10):717-21 [in German].
28. Bahadoran P, Castanet J, Lacour JP, et al. Pseudodermatomyositis induced by long-term hydroxyurea therapy: report of two cases. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1161-3.

29. Marie I, Joly P, Levesque H, et al. Pseudo-dermatomyositis as a complication of hydroxyurea therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4):536-7.
30. Haniffa MA, Speight EL. Painful leg ulcers and a rash in a patient with polycythaemia rubra vera. Diagnosis: hydroxyurea-induced leg ulceration and dermatomyositis-like skin changes. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):733-4.
31. Kirby B, Gibson LE, Rogers S, et al. Dermatomyositis-like eruption and leg ulceration caused by hydroxyurea in a patient with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):256-7.
32. Sanchez-Palacios C, Guitart J. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(2):293-300.
33. Inhoff O, Peitsch WK, Paredes BE, et al. Simvastatin-induced amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):206-8.
34. Rodriguez-Garcia JL, Serrano Commino M. Lovastatin-associated dermatomyositis. *Postgrad Med J*. 1996;72(853):694.
35. Khattak FH, Morris IM, Branford WA. Simvastatin associated dermatomyositis. *Br J Rheumatol*. 1994;33(2):199.
36. Carroll GJ, Will RK, Peter JB, et al. Penicillamine induced polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1987;14(5):995-1001.
37. Kass E, Straume S, Munthe E. Dermatomyositis after B.C.G. vaccination. *Lancet*. 1978;1(8067):772.
38. Akiyama C, Osada A, Sou K, et al. A case of dermatomyositis triggered by tegafur. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(6):490.
39. Ruiz-Genao DP, Sanz-Sanchez T, Bartolomeu-Gonzalez B, et al. Dermatomyositis-like reaction induced by chemotherapeutical agents. *Int J Dermatol*. 2002;41(12):885-7.
40. Esteve E, Georgescu V, Heitzmann P, et al. Multiple skin and mouth squamous cell carcinomas related to long-term treatment with hydroxyurea. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(8-9):919-21 [in French].
41. Aste N, Fumo G, Biggio P. Multiple squamous epitheliomas during long-term treatment with hydroxyurea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):89-90.
42. Saraceno R, Teoli M, Chimenti S. Hydroxyurea associated with concomitant occurrence of diffuse longitudinal melanonychia and multiple squamous cell carcinomas in an elderly subject. *Clin Ther*. 2008;30(7):1324-9.
43. Sanchez-Palacios C, Guitart J. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(2):293-300.
44. Bouldouyre MA, Avril MF, Gaulierk A, et al. Association of cutaneous side-effects of hydroxyurea and neuroendocrine carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2005;15(4):268-70.
45. Weinlich G, Schuler G, Greil R, et al. Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 2):372-4.
46. Dissemond J, Hoeft D, Knab J, et al. Leg ulcer in a patient associated with hydroxyurea therapy. *Int J Dermatol*. 2006;45(2):158-60.
47. Saravu K, Velappan P, Lakshmi N, et al. Hydroxyurea induced perimalleolar ulcers. *J Korean Med Sci*. 2006;21(1):177-9.
48. Nguyen TV, Margolis DJ. Hydroxyurea and lower leg ulcers. *Cutis*. 1993;52(4):217-9. 320. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, et al. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med*. 1998;128(1):29-32.

49. Disla E, D'Eamour L, Cioriou M. Hydroxyurea-associated leg ulceration. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):252-3.
50. Sirieix ME, Debure C, Baudot N, et al. Leg ulcers and hydroxyurea: forty-one cases. *Arch Dermatol.* 1999;135(7):818-20.
51. Kido M, Tago O, Fujiwara H, et al. Leg ulcer associated with hydroxyurea treatment in a patient with chronic myelogenous leukaemia: successful treatment with prostaglandin E1 and pentoxifylline. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1124-6.
52. Stagno F, Guglielmo P, Consoli U, et al. Successful healing of hydroxyurea-related leg ulcers with topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood.* 1999;94(4):1479-80.
53. Flores F, Eaglstein WA, Kirsner RS. Hydroxyurea induced leg ulcers treated with Apligraf. *Ann Intern Med.* 2000;132(5):417-8.
54. Aragane Y, Okamoto T, Yajima A, et al. Hydroxyurea-induced foot ulcer successfully treated with a topical basic fibroblast growth factor product. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):599-600.
55. Romanelli M, Dini V, Romanelli P. Hydroxyurea induced leg ulcers treated with a protease modulating matrix. *Arch Dermatol.* 2007;143(10): 1310-3.

Reações adversas aos agentes biológicos

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Na última década, vários agentes terapêuticos de efeito imunomodulador foram disponibilizados no mercado e seus ativos terapêuticos incluem proteínas como citocinas, anticorpos monoclonais e proteínas de fusão (receptores solubilizados). Essas drogas são estruturalmente similares às proteínas autólogas, são digeridas e processadas, porém não metabolizadas, necessitam aplicação parenteral e seus efeitos imunes são inerentes à sua atividade, porém as hipersensibilidades são raras e principalmente relacionadas às imunoglobulinas (IgE e IgG)¹. Os diferentes anticorpos monoclonais estão representados na Figura 1.

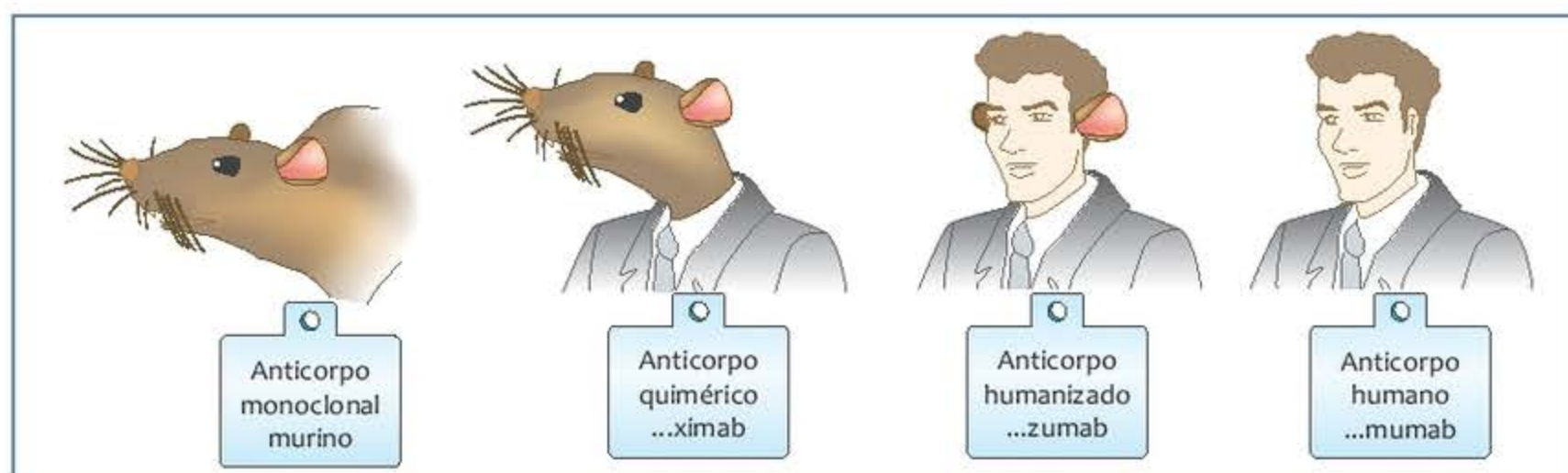


Figura 1 Diferentes tipos de anticorpos monoclonais. Os anticorpos monoclonais são comumente produzidos em camundongos e causam substancial reposta imune anticamundongo. Os monoclonais quiméricos (...ximab) têm a fração FAB da imunoglobulina (25 a 32% de origem em camundongos); os humanizados (...zumab) têm 5 a 10% de origem animal e os humanos (...mumab) não são, em tese, imunogênicos².

Os efeitos adversos da terapia com agentes biológicos são clinicamente muito heterogêneos. As reações adversas aos agentes biológicos foram classificadas por Pichler e Campi em cinco tipos¹ (Tabela 1).

Até 2007, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou uma gama extensa de agentes biológicos: abciximab, aldesleukin, alteplase, anakinra, basiliximab, cetuximab, denileukin diftox, drotrecogin α , efalizumab, epoetin, darbepoetin, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim, molgramostin, ibrituxomomab tiuxetan, interferon α -2b, interferon α -N3, interferon β -1a,

Tabela 1 Classificação dos efeitos adversos dos agentes biológicos

Tipo de reação	Característica	Mecanismos envolvidos
Tipo α	Elevação de citocinas e síndrome de liberação de citocinas (especialmente com o uso do anti-CD3)	Febre, mialgia, cefaleia por ação do interferon α ou artralgia e síndrome do escape capilar pelo uso da interleucina 2 (IL-2)
Tipo β	Hipersensibilidade	<ul style="list-style-type: none">• Imediata: 1) IgE: urticária no local da injeção, urticária e anafilaxia (pós-uso de cetuximab); 2) não mediada pela IgE: reações de infusão (em geral pelo infliximab)• Tardia: após 6 horas, em decorrência de IgG+ complemento e/ou células T, como reação tardia à infusão do medicamento: mialgias, artralgias, febre, exantema, prurido, disfagia, angioedema, urticária, plaquetopenia.
Tipo γ	Síndromes de desequilíbrio imune ou de citocinas	<ul style="list-style-type: none">• Função imune bloqueada (imunodeficiência, com tendência à infecção) ou• Síndromes de desequilíbrio imune ou de citocinas:<ul style="list-style-type: none">– Autoimunidade (lúpus eritematoso sistêmico/FAN positivo em uso de anti-TNF)– Alergia/atopia (surgimento do eczema atópico em pacientes sob uso de anti-TNF)– Doença granulomatosa (sarcoidose durante o uso de interferon α)
Tipo δ	Reatividade cruzada	Erupção acneiforme com o uso de inibidores do EGFR
Tipo ϵ	Efeitos colaterais não imunes	

Ig: imunoglobulina. Adaptado de: Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P² e Treudler R⁷¹.

interferon β -1b, interferon alfacon-1, peginterferon α -2a, peginterferon α -2b, muromonab-CD3, laronidase, natalizumab, omalizumab, oprelvekin, rasburicase, rituximab e trastuzumab².

A seguir serão abordados os agentes principais e seus potenciais efeitos adversos.

Infliximab

Aprovado inicialmente para doença de Crohn e atualmente empregado também para o tratamento de artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (AP) e psoríase. É constituído por uma imunoglobulina quimérica de 149 kDa do tipo IgG1 anti-TNF α contendo uma região ligadora do antígeno (região variável da imunoglobulina) composta por parte de anticorpo de camundongo (murino) e a região constante composta de anticorpo humano². A porção murina compreende 25% do anticorpo e é antigênica². As reações ao infliximab são classificadas como reações de infusão do tipo agudo (RIA) e reações de infusão do tipo tardio (RIT).

Reações de infusão do tipo agudo

Estas reações ocorrem dentro das 24 horas que sucedem a infusão endovenosa, geralmente se instalando entre 10 minutos a 4 horas, com sintomas como hipotensão/hipertensão, dor torácica, dispneia, espasmo de laringe, febre, urticária e angioedema². A frequência dessas reações é elevada (entre 3 e 35%) dos doentes². Crianças com pouca idade parecem ser mais predispostas a reações agudas de infusão mais graves do que crianças mais velhas e adultos². A fisiopatogenia dessas reações permanece ainda indeterminada, porém há argumentos que falam contra o envolvimento de reações IgE mediadas: (i) as reações agudas ocorrem frequentemente na primeira infusão; (ii) após a reação de infusão aguda, a maioria dos doentes continua a receber novas infusões, com redução na taxa de infusão, ou podem ser tratados com o uso de pré-medicação³.

A maioria das reações de infusão do tipo agudo é leve ou moderada e não necessita que seja suspenso o tratamento^{4,5}. Muitos autores consideram as reações agudas de infusão similares às que ocorrem pela

infusão com a vancomicina (síndrome do homem vermelho) ou a niacina descritas com a vitamina PP². Reações agudas de infusão de caráter grave que ocorrem com sintomas respiratórios ou cardiovasculares devem ser manejadas cuidadosamente, pois têm maior probabilidade de reaparecer durante reinfusões². Nesses casos, tem sido proposto um protocolo de dessensibilização²⁻¹².

Tem-se observado que a administração concomitante de uma droga imunomoduladora, especialmente o metotrexato, reduz a taxa de anticorpos contra o infliximab e possivelmente a frequência das reações de infusão².

Reações de infusão do tipo tardio

São as que ocorrem após 24 horas a 14 dias da infusão, geralmente se instalando após 5 a 7 dias, com sintomas como artralgia, febre, mal-estar, urticária, mialgias, angioedema, linfadenopatia e prurido³. Essa constelação de sintomas pode ser considerada como uma “reação doença do soro-símile” e representa uma reação leve do tipo III de Gel & Coombs (doença de imunocomplexos)^{2,9}.

A reação do tipo doença do soro tem seu diagnóstico fundamentado em bases clínicas e não há exames laboratoriais específicos para o seu diagnóstico no contexto da doença aguda². A incidência desse tipo de reação é menor do que das reações agudas de infusão (variando entre 1,8 e 25% dos doentes)². O prognóstico geralmente é excelente, com eventos adversos graves em longo prazo geralmente ausentes, mesmo nos casos graves, quando ocorre uma síndrome do desconforto respiratório do adulto¹¹. No entanto, quando ocorrem reações graves do tipo doença do soro, pode haver contraindicação de futuras infusões¹².

Anticorpos anti-infliximab também denominados anticorpos anti-químicos são produzidos por um número substancial de doentes que recebem a droga¹¹. A maioria dos estudos mostrou uma correlação estatística positiva entre a presença desses anticorpos e reações de infusão tanto agudas como tardias, bem como uma redução na eficácia do tratamento e um maior *clearance* do infliximab na circulação¹¹. No entanto, nem todos os doentes com anticoprosanti-químicos sofrem reações de infusão; assim, outros fatores devem ser responsáveis por essas reações². A troca por outro antagonista do TNF α parece ser segura^{11,12}.

A formação de autoanticorpos, incluindo anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anti-DNA dupla hélice (DNA nativo), é comum nos doentes que utilizam drogas anti-TNF α ¹³. Na Tabela 2 podemos observar a frequência de formação de anticorpos antinucleares com o uso dos anti-TNF α ¹³.

No entanto, o lúpus induzido por droga clinicamente aparente é bem menos comum, com uma prevalência menor que 1%¹⁴.

Etanercept

Etanercept é uma proteína de fusão com o receptor do TNF α solúvel de 150 kDa composto por dois dímeros, cada qual com uma porção extracelular ligante de alta afinidade do tipo 2 com o receptor (p75) do TNF α ligado com a fração Fc da IgG1 humana². O etanercept é aprovado para o uso subcutâneo no tratamento da AR, espondilite anquilosante, AR juvenil, artrite psoriática e psoríase². Com esta droga costuma-se observar dois efeitos adversos: reações no local da aplicação e formação de anticorpos contra o etanercept.

Reações no local de aplicação

No local da aplicação subcutânea da droga podem ser observados eritema, edema e prurido geralmente dentro das primeiras 24 a 48 horas, com pico nas 48 horas e durando cerca de 3 a 5 dias¹¹. A maioria dessas reações de injeção melhoram espontaneamente¹¹. Geralmente elas ocorrem do primeiro ao segundo mês de tratamento e regridem ao longo do tempo¹¹. A incidência varia em relação ao tipo de uso que se faz, com taxas de 20 a 49%². Raramente essas reações levam à interrupção do tratamento¹¹.

Tabela 2 Formação de autoanticopos entre doentes com artrite reumatoide que usam drogas anti-TNF α

Agentes anti-TNF α	% de ANA (<i>versus placebo</i>)	% de anticorpos anti-DNA dupla hélice (<i>versus placebo</i>)
Etanercept	11 (5)	15 (4)
Infliximab	62 (27)	13 (0)
Adalimumab	12 (7)	0 (0)

Adaptado de: Burgin S.¹⁴

Cerca de 40% dos doentes desenvolvem reações do tipo memória (*recall*), as quais se constituem de reações locais nas áreas de aplicação prévia da droga¹¹. Esse fenômeno exclui uma etiologia irritativa¹¹.

A formação de anticorpos anti-etanercept é muito menor em frequência do que o observado com o uso do infliximab e parece não estar correlacionada com as reações no local de injeção, nem com a redução na atividade da droga¹⁴.

Adalimumab

É um anticorpo monoclonal humano recombinante de 148 kDa de alta afinidade, IgG1, contra o TNF α , o qual evita a ligação desta citocina com o seu receptor e ainda tem efeito de lisar as células que expressam o TNF α na sua superfície¹¹. Tem seu uso aprovado para artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Crohn¹¹.

As reações no local de injeção ao adalimumab são mais raras em relação ao etanercept¹¹. Reações como urticária são raramente descritas¹¹.

Atualmente no mercado em relação aos inibidores do TNF α há quatro anticorpos monoclonais (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab) dirigidos contra a proteína TNF α , e proteína de fusão contra o receptor do TNF (etanercept). Essas medicações são utilizadas para tratar uma ampla variedade de condições autoimunes, incluindo psoríase, artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante e várias indicações chamadas “*off-label*”.

Outras reações adversas dermatológicas com os anti-TNF α

Elas incluem exacerbação ou desencadeamento de *reações inflamatórias na pele*, tais como: vasculite leucocitoclástica, eritema polimorfo, erupções liquenoides, dermatite herpetiforme, anidrose (dermatite *sicca*), alopecia areata (Figuras 2 e 3), erupções perniose-símbles, foliculite aguda, eczema disidrótico, numular, de contato, papuloso e acne, especialmente desencadeados pelo infliximab, geralmente dentro do primeiro ano de tratamento¹⁵⁻¹⁸. Agentes anti-TNF α têm sido incriminados no desencadeamento de dermatite granulomatosa e neutrofílica em paliçada e infiltrados granulomatosos como nódulos reumatoides, dermatite granulomatosa intersticial, granulo-



Figura 2 Alopecia após uso de infliximab.



Figura 3 Alopecia após uso de infliximab.

mas sarcoídeos e granuloma anular¹⁸. Reação cutânea celulite eosinofílica-símile foi descrita com etanercept¹⁹ e adalimumab²⁰.

Relatos de desenvolvimento rápido de *neoplasias cutâneas*, tais como carcinomas espinocelulares e queratoacantoma em doentes em uso de etanercept e infliximab, pontuam a literatura¹¹. Além disso, carcinoma de Merkel foi descri-

to em doente utilizando adalimumab, metotrexato e prednisona no tratamento da artrite reumatoide²¹. A imunossupressão com queda da vigilância tumoral é um dos mecanismos que podem ocorrer com o uso crônico dos agentes anti-TNF α , o qual também pode levar ao surgimento de desordens linfoproliferativas, como linfomas cutâneos de células Ty δ , micose fungoide, linfoma de células T CD30⁺, linfoma cutâneo de grandes células anaplásico e síndrome de Sezary^{18,22-25}. Há também casos de melanoma e outras formas de proliferações melanocíticas, como nevos melanocíticos eruptivos, após o uso dos anti-TNF α ¹⁸.

De forma não infrequente, os doentes que utilizam drogas anti-TNF α desenvolvem autoanticorpos após 6 meses do uso dessas drogas, especialmente os anticorpos antinucleares: etanercept (11%) e infliximab (34%)¹⁸. Anticorpos anti-DNA dupla hélice foram encontrados em 9% dos doentes utilizando infliximab e em 15% dos com etanercept^{26,27}. Dermatomiosite foi relatada durante o uso de inibidor do TNF α ¹⁸.

Além disso, os agentes anti-TNF α parecem por vezes ter um impacto negativo no controle da psoríase de alguns doentes¹⁸. Há vários relatos na literatura de início de psoríase após o uso desses agentes (Figuras 4 e 5), bem como do agravamento de psoríase preexistente²⁸⁻³³. Também há relato de pustulose palmoplantar com infliximab³⁴ e surgimento de psoríase com o uso do certulizumab para doença de Crohn³⁵. Acredita-se que ocorra um desequilíbrio de citocinas com elevação dos níveis do interferon alfa (IFN- α) como mecanismo patogênico nesses casos³⁶.

Em relação às *infecções*, várias delas são relatadas em associação com o uso de agentes anti-TNF α , tanto cutâneas como sistêmicas, em decorrência da imunossupressão¹⁸. São referidos casos de pitiríase versicolor, tinea do corpo, eczema com impetiginização, herpes simples e estafilococcias¹⁸. Infecções fúngicas, bacterianas e virais podem ocorrer, porém raramente necessitam de internação hospitalar¹⁸. Em um estudo com 500 doentes usando infliximab na Mayo Clinic,³⁷ detectaram-se 48 com infecções incluindo abscessos, infecções das vias aéreas superiores, pneumonia, celulite, herpes simples, varicela, herpes genital e onicomicose por *Candida* ssp. O uso de agentes anti-TNF α aumenta significativamente o risco de herpes-zóster¹⁸. Além disso, esses agentes predispõem a verrugas virais e ao desenvolvimento de tuberculose pulmonar reativada, o que contraindica de forma relativa seu emprego em doentes com teste PPD reator forte¹⁸.



Figura 4 Psoríase pustulosa após uso de infliximab.



Figura 5 Psoríase pustulosa após uso de infliximab.

Outros agentes biológicos

Vários agentes biológicos foram introduzidos no mercado e têm suscitado variadas reações adversas (Tabela 3).

Após mais de duas décadas desde que o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso do muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3), abrindo

Tabela 3 Agentes biológicos diversos e efeitos adversos

Droga	Indicação terapêutica	Sintomas	Início da reação
Abciximab	Infarto do miocárdio, pós-ACTP	Trombocitopenia	3 a 6 dias após a descontinuação
Anakira (antagonista do receptor da IL1)	Artrite reumatoide, síndrome CINCA/ NOMID	Reação no local de injeção, dispneia, dor abdominal, eritema abdominal e prurido	Depois de um mês; geralmente tardia (3 horas após injeção)
Alemtuzumab	Anti-CD52; leucemia linfocítica crônica (LLC-B)		
Alteplase (ativador do plasminogênio tecidual)	AVC fase aguda, IAM, TVP	Choque, urticária, edema da glote, edema facial, dispneia e dor abdominal	Na primeira dose; reação imediata
Basiliximab (anti-CD25 – receptor da cadeia α da IL2)	Transplante renal	Choque, angioedema, dispneia, broncoespasmo	Segunda dose; reação imediata
Bevacizumab	Anti-VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular); tumores metastáticos do cólon; tumor de pequenas células do pulmão metastático		
Certolizumab pegol	Anti-TNF α ; doença de Crohn		
Denileukin diftotox (toxina diftérica e IL-2)	Linfoma	Necrólise epidérmica tóxica fatal	Primeira dose; reação tardia
Eculizumab	Anti-CD25 (IL2R α); hemoglobinúria paroxística noturna		
Ibritumomab tiuxetan	Anti-CD20; linfoma não Hodgkin		
Muromonab-CD3 (anti-CD3 murino)	Transplante renal	Reação anafilática, urticária, angioedema, doença do soro	Na primeira ou segunda doses; reações imediatas e tardias

continua

Tabela 3 Agentes biológicos diversos e efeitos adversos (Continuação)

Droga	Indicação terapêutica	Sintomas	Início da reação
Natalizumab (anti-integrina $\alpha 4$ humanizada)	Esclerose múltipla	Eritema, prurido, edema palpebral, urticária, choque, sibilância	Segunda dose; reação imediata
Omalizumab (anti-IgE humana)	Asma	Urticária, choque e anafilaxia	Primeira dose ou doses subsequentes
Panitumumab	Anti-EGFR; câncer do cólon		
Rituximab (anticorpo quimérico, anti-CD20)	Polineuropatia autoimune, trombocitopenia autoimune, crioglobulinemia mista, linfomas B	Doença do soro, vasculite leucocitoclástica, pneumonia intersticial fatal, urticária sobre lesões de linfoma, síndrome de Stevens-Johnson, anemia hemolítica autoimune	Primeira dose ou doses subsequentes; reações imediatas e tardias
Trastuzumab (anticorpo humanizado anti-EGFR)	Câncer da mama	Angioedema, náusea, vômito, prurido, choque e exantema	Primeira dose ou doses subsequentes

Adaptada de: Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P.²

a era do uso de anticorpos monoclonais no tratamento das doenças humanas, além dos agentes anti-TNF α , os anticorpos monoclonais direcionados contra o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (bevacizumab), ErbB2 (trastuzumab) e CD20 (rituximab) têm sido as drogas mais prescritas nessa classe medicamentosa, os quais juntos fazem parte do grupo de drogas com biotecnologia mais vendidas atualmente¹⁸ (Figuras 6 e 7).

Inibidores da interleucina 2

Até o momento há três agentes biológicos designados como agentes de atuação no alvo da sinalização da interleucina 2 (IL2): basiliximab, daclizumab e denileukin diftitox¹⁸. O basiliximab é um anticorpo quimérico (camundongo-humano) monoclonal direcionado contra o receptor da IL2, especificamente a subunidade alfa (CD25). O daclizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo a mesma subunidade alfa do receptor da IL2¹⁸. A denileukin diftitox é uma proteína de rearranjo, utilizada em alguns casos de linfoma de células T ou B e melanoma em estágios avançados, a qual combina a IL2 com a toxina diftérica, destruindo as células que têm receptor de IL2 por internalizar a toxina diftérica¹⁸.



Figura 6 Lúpus eritematoso após uso de infliximab.



Figura 7 Lúpus túmido após uso de infliximab.

Há poucas descrições de efeitos adversos com esses agentes¹⁸. Há dois casos suspeitos de serem relacionados ao uso de basiliximab, desencadeando dermatopatia fibrosante nefrogênica em doentes com transplante hepático³⁸. Com denileukin diftotox relatou-se 14% de incidência de erupção generalizada máculo-papulosa/vesiculosa e casos de síndrome do escape capilar (eritema facial e edema), além de necrólise epidérmica tóxica em um doente com linfoma folicular de grandes células^{39,40}.

Inibidores do CD20

Há três anticorpos monoclonais dessa classe aprovados contra o antígeno CD20 das células B humanas: rituximab, ibritumomab tiuetan e tositumomab¹⁸. Dessa classe, o rituximab é o mais frequentemente empregado e tem mais efeitos adversos relatados, como reações de infusão, infecções, malignidades cutâneas e outras¹⁸.

Entre as reações de infusão, a urticária parece ser o efeito colateral mais comum, com incidência variando entre 3 e 14% em estudos clínicos⁴¹⁻⁴⁵, porém reações mais graves têm sido relatadas⁴⁶. As infecções sistêmicas têm sido relatadas com esses agentes e as cutâneas são incomuns, sendo as mais frequentes entre elas o herpes-zóster e o simples, mesmo entre os doentes sem linfoma⁴⁷.

Entre as malignidades associadas ao uso desses agentes foram relatados casos de câncer cutâneo não melanoma e melanoma, além do carcinoma de células de Merkel¹⁸.

Reações graves como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica também já foram descritas^{48,49}.

Inibidores do VEGF

Pertencem a essa classe o bevacizumab e o ranibizumab, os quais são anticorpos monoclonais que têm como alvo o VEGF no tratamento de vários cânceres, degeneração macular e retinopatia diabética¹⁸. Podem apresentar erupções cutâneas generalizadas, do tipo máculo-papuloso, dermatoses perfurantes e lúpus eritematoso cutâneo¹⁸. Há descrição de pustulose exantemática generalizada aguda após a injeção intravítreo do ranibizumab⁵⁰.

Imunoglobulina intravenosa

A literatura descreve a ocorrência de erupções eczematosas, mais frequentemente ocorrendo nas palmas e plantas, as quais são autolimitadas e se resolvem com a retirada da imunoglobulina intravenosa (IgIV)¹⁸. A frequência de reações adversas cutâneas localizadas e generalizadas com o uso da IgIV varia entre 0,4 e 6%⁵¹⁻⁵³.

Uma forma comum é a ocorrência de eczema do tipo disidrótico, o qual se apresenta na primeira infusão da IgIV, dentro de 5 a 10 dias¹⁸.

A IgIV é composta por um conjunto de IgG obtido do plasma de mais de 1.000 doadores que é subsequentemente processado para remover agentes infecciosos, com quantidades variadas de IgA, sucrose, glicose e preservativos¹⁸. Não há uma única apresentação de IgIV associada com reações eczematosas, implicando que a formulação por si só não parece ser responsável pelo efeito adverso, porém há casos em que a troca da IgIV por fabricantes distintos resultou em melhora dos paraefeitos⁵⁴.

Reações com o uso de interferon

Os interferons (INF) são proteínas liberadas pelas defesas do hospedeiro em resposta a patógenos virais, bacterianos e parasitários, e também propiciam ao organismo uma resposta a células tumorais¹⁸. O INF α é um tipo produzido por leucócitos, o qual na forma sintética é muito útil no tratamento de várias doenças humanas. O INF α 2a é aprovado pelo FDA para o tratamento de leucemia de células cabeludas, sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, doença de Behçet e leucemia mieloide crônica¹⁸. O INF α 2b é

aprovado para uso em hepatites B e C, melanoma, condiloma acuminado e sarcoma de Kaposi¹⁸.

Tal como ocorre com muitos agentes biológicos, reações de hipersensibilidade e no local de aplicação do INF α ocorrem com o seu uso¹⁸. Reações urticariformes podem surgir com INF peguilhado⁵⁵. No local da aplicação são relatados eritema e infiltração cutânea⁵⁶. Também são relatadas lesões cutâneas necrotizantes com o uso de INF α ⁵⁷. Recomenda-se nesses casos a variação nos locais de injeção para se evitar a reação adversa potencial¹⁸.

Outro efeito relativamente comum do uso do INF α é o surgimento de psoríase ou exacerbação de psoríase preexistente⁵⁸⁻⁶⁰. O INF α ativa o sistema imune contra agentes infecciosos. Sabe-se que na psoríase as células dendríticas plasmocitoides (CDp) são as produtoras naturais de INF α que auxiliam na promoção da psoríase. As células T de doentes psoriáticos têm uma sensibilidade aumentada e prolongada ao INF α . Quando lesões de psoríase se desenvolvem em doentes utilizando INF α , eles podem ser tratados com acitretina ou UVB¹⁸.

Tanto o INF α peguilhado como o não peguilhado podem desenvolver erupções sarcoídeas¹⁸. Doentes em uso de INF α podem desenvolver lesões de sarcoidose na pele em locais de prévia injeção de preenchedores faciais^{61,62} em áreas de tatuagens⁶³⁻⁶⁷, ou em áreas de trauma prévio com introdução de material tipo corpo estranho⁶⁸. Nos doentes que desenvolvem sarcoidose cutânea ou sistêmica com o uso do INF α , a retirada da droga ofensora é considerada um meio efetivo de melhorar os sintomas¹⁸; além disso, relatou-se o sucesso terapêutico com o uso de infliximab, por provável bloqueio da produção do TNF α , que é importante na indução e formação de granulomas⁶⁹.

Outras reações cutâneas adversas relatadas com o uso do INF são: aftas orais, ulceração genital, eritema nodoso, líquen plano, reações locais na área de injeção do tipo lúpus-símile, lesões do tipo eczema atópico, surgimento de halo eczema (nevo de Meyerson), hiperchromia na língua, hiperchromia em braços e coxas ou nos locais de aplicação, alopecia e pioderma gangrenoso¹⁸. Teste de patergia positivo, consistente com quadro de doença de Behçet, em paciente com leucemia mieloide crônica em uso de INF α ^{18,70}.

Referências bibliográficas

1. Pichler WJ, Campi P. Adverse side effects to biological agents. In: Pichler WJ (ed.). *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 151-65.
2. Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor- α antagonists. *Curr Opin Allergy Immunol*. 2007;7:393-403.
3. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1315-24.
4. Lequerré T, Vittecoq O, Klemmer N, Goëb V, Pouplin S, Menard JF, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1307-14.
5. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med*. 2005;72(4):250-6.
6. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly KJ, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(1):34-7.
7. Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel JF, Desreumaux P, Tonnel AB, et al. [Desensitisation to infliximab in patients with Crohn's disease]. *Rev Mal Respir*. 2005;22(2 Pt 1):239-46.
8. Duburque C, Lelong J, Iacob R, Seddik M, Desreumaux P, Fournier C, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):851-8.
9. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions: relevant aspects to diagnosis and treatment – Part II. *An Bras Dermatol* [online]. 2004;79(5):587-601. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000500010&lng=en&nrm=iso.
10. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, Hubmayr RD, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(3):186-91.
11. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):2962-72.
12. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711-5.
13. Ang HT, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2003;30(11):2315-8.
14. Burgin S. New drugs, new rashes: update on cutaneous drug reactions. *Adv Dermatol*. 2005;21:279-302.
15. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1):40-6.

16. Vergara G, Silvestre JF, Betloch I, Vela P, Albares MP, Pascual JC. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol.* 2002;138(9):1258-9.
17. Devos SA, Van DenBossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology.* 2003;206(4):388-90.
18. Hagen JW, Magro CM, Crowson NA. Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin.* 2012;30:695-730.
19. Winfield H, Lain E, Horn T, et al. Eosinophiliccellulitis-like reaction to subcutaneous etanercept injection. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):218-20.
20. Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, et al. Eosinophiliccellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):839-40.
21. Krishna SM, Kim CN. Merkel cell carcinoma in a patient treated with adalimumab: case report. *Cutis.* 2011;87(2):81-4.
22. Mahe E, Descamps V, Grossin M, et al. CD30+ T cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporin and infliximab. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):170-3.
23. Dalle S, Balme B, Berger F, et al. Mycosis fungoides-associated follicular mucinosis under adalimumab. *Br J Dermatol.* 2005;153(1):207-8.
24. Berthelot C, Cather J, Jones D, et al. Atypical CD8+ cutaneous T-cell lymphoma after immunomodulatory therapy. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;6(4):329-32.
25. Dauendorffer JN, Rivet J, Allard A, et al. Sezary syndrome in a patient receiving infliximab for ankylosing spondylitis. *Br J Dermatol.* 2007;156(4):742-3.
26. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340(4):253-9.
27. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximaband methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594-602.
28. Richetta A, Mattozzi C, Carlomagno V, et al. A case of infliximab-induced psoriasis. *Dermatol Online J.* 2008;14(11):9.
29. Borra's-Blasco J, Gracia-Perez A, Nuñez-Cornejo C, et al. Exacerbation of psoriatic skin lesions in a patient with psoriatic arthritis receiving adalimumab. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(3):321-5.
30. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223-31.
31. Sari I, Akar S, Birlik M, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1411-4.
32. Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM, et al. Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis.* 2007;80(3):231-7.
33. Lebas D, Staumont-Salle D, Solau-Gervais E, et al. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134(4 Pt 1):337-42 [in French].
34. Roux CH, Brocq O, Leccia N, et al. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol.* 2007;34(2):434-7.
35. Klein RQ, Spivack J, Choate KA. Psoriatic skin lesions induced by certolizumab pegol. *Arch Dermatol.* 2010;146(9):1055-6.

36. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1081-8.
37. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126(1):19-31.
38. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(3):204-9.
39. Martin A, Gutierrez E, Muglia J, et al. A multicenter dose-escalation trial with denileukin diftitox (ONTAK, DAB(389)IL-2) in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(6):871-81.
40. Polder K, Wang C, Duvic M, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with denileukin diftitox (DAB389IL-2) administration in a patient with follicular large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(12):1807-11.
41. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806.
42. Errante D, Bernardi D, Bianco A, et al. Rituximab related urticarial reaction in a patient treated for primary cutaneous B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(11):1720-1.
43. Rey J, Wickenhauser S, Ivanov V, et al. A case of rituximab-related urticarial reaction in cutaneous B-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(2):210.
44. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(6):1103-8.
45. Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 1999;10(6):655-61.
46. Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26(1):6-14.
47. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-9.
48. Lowndes S, Darby A, Mead G, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol*. 2002;13(12):1948-50.
49. Allen KP, Funk AJ, Mandrell TD. Toxic epidermal necrolysis in two rhesus macaques (*Macaca mulatta*) after administration of rituximab. *Comp Med*. 2005;55(4):377-81.
50. Bosanquet DC, Davies WL, May K, et al. Acute generalised exanthematous pustulosis following intravitreal Ranibizumab. *Int Wound J*. 2011;8(3): 317-9.
51. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf*. 1993;9(4):254-62.
52. Brannagan TH 3rd, Nagle KJ, Lange DJ, et al. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology*. 1996; 47(3):674-7.
53. Orbach H, Katz U, Sherer Y, et al. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(3):173-84.

54. Cohen Aubart F, Barete S, Amoura Z, et al. Intravenous immunoglobulins-induced eczematous eruption: a long-term follow-up study. *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):70-3.
55. Milkiewicz P, Yim C, Pache I, et al. Diffuse skin reaction in patient with hepatitis B, treated with two different formulations of pegylated interferon. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(11):677-8.
56. Mautua MA, Moscinski LC, Messina J, et al. Type III hypersensitivity reaction with the use of interferon-alpha. *Am J Hematol.* 1997;55(1):53-4.
57. Krainick U, Kantarjian H, Broussard S, et al. Local cutaneous necrotizing lesions associated with interferon injections. *J Interferon Cytokine Res.* 1998;18(10):823-7.
58. Wolfe JT, Singh A, Lessin SR, et al. De novo development of psoriatic plaques in patients receiving interferon alfa for treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(5 Pt 2):887-93.
59. Horev A, Halevy S. New-onset psoriasis following treatment with pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Isr Med Assoc J.* 2009;11(12):760-1.
60. Yurci A, Guven K, Torun E, et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(9):811-5.
61. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanente fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol.* 2007;143(4):507-10.
62. Descamps V, Landry J, Frances C, et al. Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with interferon for chronic hepatitis C: two cases. *Dermatology.* 2008;217(1):81-4.
63. Nawras A, Alsolaiman MM, Mehboob S, et al. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2002;47(7):1627-31.
64. Toulemonde A, Quereux G, Dreno B. Sarcoidosis granuloma on a tattoo induced by interferon alpha. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(1 Pt 1):49-51 [in French].
65. Werchniak AE, Cheng SX, Dhar AD, et al. Sarcoidosis presenting as tattoo changes in a patient undergoing treatment with interferon-alpha and ribavirin. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(5):547-8.
66. Martins EV, Gaburri AK, Gaburri D, et al. Cutaneous interferon and ribavirin use for chronic hepatitis C. *Case Rep Gastroenterol.* 2009;3(3):366-71.
67. Atluri D, Iduru S, Veluru C, et al. A levitating tattoo in a hepatitis C patient on treatment. *Liver Int.* 2010; 30(4):583-4.
68. Perez-Gala S, Delgado-Jimenez Y, Goiriz R, et al. Cutaneous sarcoidosis limited to scars following by pegylated interferon alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(3):393-4.
69. Menon Y, Cucurull E, Reisin E, et al. Interferon alpha-associated sarcoidosis responsive to infliximab therapy. *Am J Med Sci.* 2004;328(3):173-5.
70. Budak-Alpdogan T, Demircay Z, Alpdogan O, et al. Skin hyperreactivity of Behçet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon alpha-treated chronic myeloid leukaemia patients, indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders. *Br J Rheumatol.* 1998;37(11):1148-51.
71. Treudler R. New therapies and their effect on the skin. *J DDG.* 2009;7:623-36.

Reações adversas em pacientes HIV-positivos e na AIDS

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Desde o início do estudo da patogenia do HIV (vírus da imunodeficiência humana adquirida), tornou-se claro que a quebra da regulação do sistema imune por esse vírus implica em uma maior incidência de doenças cutâneas, bem como reações adversas a drogas. Inicialmente isso foi demonstrado com as drogas utilizadas para tratar infecções oportunistas e outras complicações associadas ao HIV, como dapsona, sulfametoxazol-trimetoprim e drogas antituberculosas¹. Com a evolução de combinações mais potentes de regimes antirretrovirais, bem como pelo aumento no número de novos agentes antirretrovirais, muitas das complicações associadas ao HIV tornaram-se menos comuns e, pelo menos no mundo desenvolvido, as reações de hipersensibilidade às drogas são atualmente mais relacionadas com o tratamento antirretroviral (TAR)²⁻¹⁴.

Nas duas décadas passadas, a terapia antirretroviral (TAR) multidrogas tornou-se o padrão de cuidado farmacológico para os pacientes infectados pelo HIV¹⁵.

Atualmente, a TAR é composta pela combinação de três ou mais drogas³. As drogas antirretrovirais disponíveis em 2008 e aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos encontram-se resumidas na Tabela 1.

Após a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), a morbidade e a mortalidade pelo HIV diminuíram consideravelmente. A incidência de infecções oportunistas que causavam doença dermatológica também diminuiu. Na atualidade, um significativo nú-

Tabela 1 Agentes antirretrovirais utilizados

Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos/nucleotídeos	Inibidores de protease	Inibidores de fusão	Inibidores CCR5	Inibidores da integrase
Abacavir (Ziagen®) Didanosídeo (Videx®) Emtricitabina (Emtriva®) Lamivudina (Epivir®) Estavudina (Zerit®) Tenofovir (Viread®)	Delavirdine (Rescriptor®) Efavirenz (Sustiva®) Nevirapina (Viramune®) Etravirine (Intelence®)	Amprenavir (Agenerase®) Atazanavir (Reyataz®) Darunavir (Prezista®) Fosamprenavir (Lexiva®) Indinavir (Crixivan®) Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) Nelfinavir (Viracept®) Ritonavir (Norvir®) Saquinavir (Invirase®) Tipranavir (Aptivus®)	Enfuvirtide (T-20) (Fuzeon®)	Maraviroc (Selzentry®)	Raltegravir (Isentress®)
Combinações em doses fixas					
Dose única diária: Atripla® (emtricitabina + tenofovir + efavirenz) Kivexa® e Epizicom® (abacavir + lamivudine) Truvada® (emtricitabina + tenofovir)			Duas vezes ao dia: Combivir® (lamivudina + zidovudina) Trizivir® (abacavir + lamivudina + zidovudina)		

Adaptado de: Phillips E, Mallal S.¹

mero de doentes ainda apresenta manifestações dermatológicas, as quais agora, em sua maioria, são direta ou indiretamente atribuídas à terapia antirretroviral.

Efeitos adversos cutâneos são um dos mais comuns eventos de toxicidade das medicações antirretrovirais e ocorrem em todas as faixas etárias, etnias e com todas as combinações terapêuticas disponíveis¹⁵ (Figura 1).

Além do risco inerente de efeitos adversos cutâneos dessas drogas por si só, os doentes portadores do HIV têm um risco elevado de desenvolver reações cutâneas imunes mediadas a medicações de qualquer tipo, provavelmente em decorrência de desequilíbrio imune e outros fatores¹⁵ (Figuras 2 e 3 e Tabela 2).

Algumas das manifestações cutâneas adversas ao tratamento do doente com HIV são representadas pelos exantemas morbiliformes, reações de hipersensibilidade sistêmica, lipodistrofia, alterações pigmentares e reações nos locais de injeção de medicamentos¹⁵. Essas manifestações variam desde reações graves e potencialmente fatais até alterações estéticas; no entanto, mesmo alterações cutâneas estéticas têm se mostrado como causa de perda de adesão ao tratamento com resultados devastadores: perda do controle virológico, desenvolvimento de resistência aos medicamentos e perda da eficácia de múltiplas drogas devido à resistência cruzada¹⁵. Em decorrência do desenvolvimento frequente de resistência aos medicamentos e da neces-

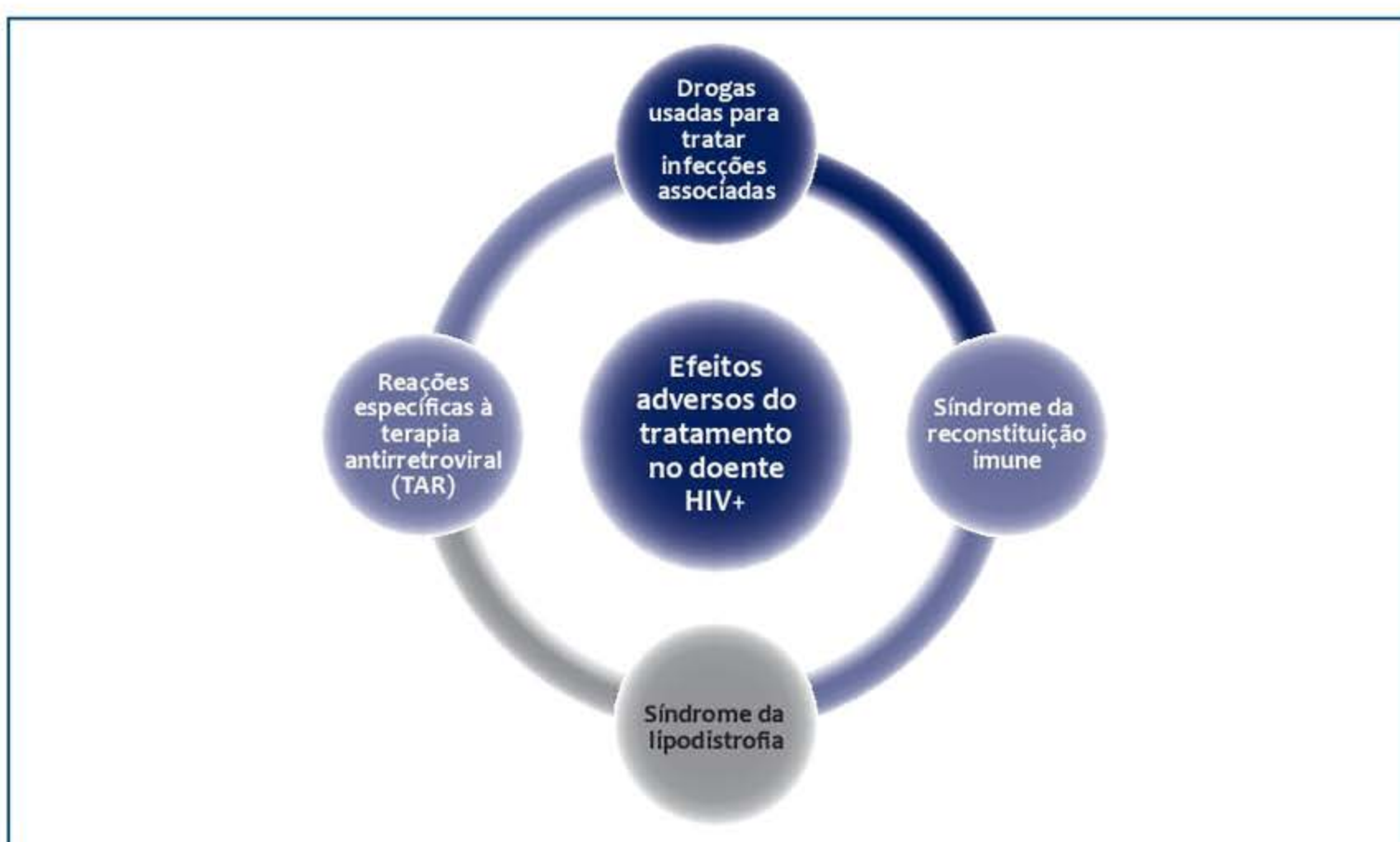


Figura 1 Várias possibilidades de efeitos adversos relacionados ao tratamento de doentes portadores do HIV.

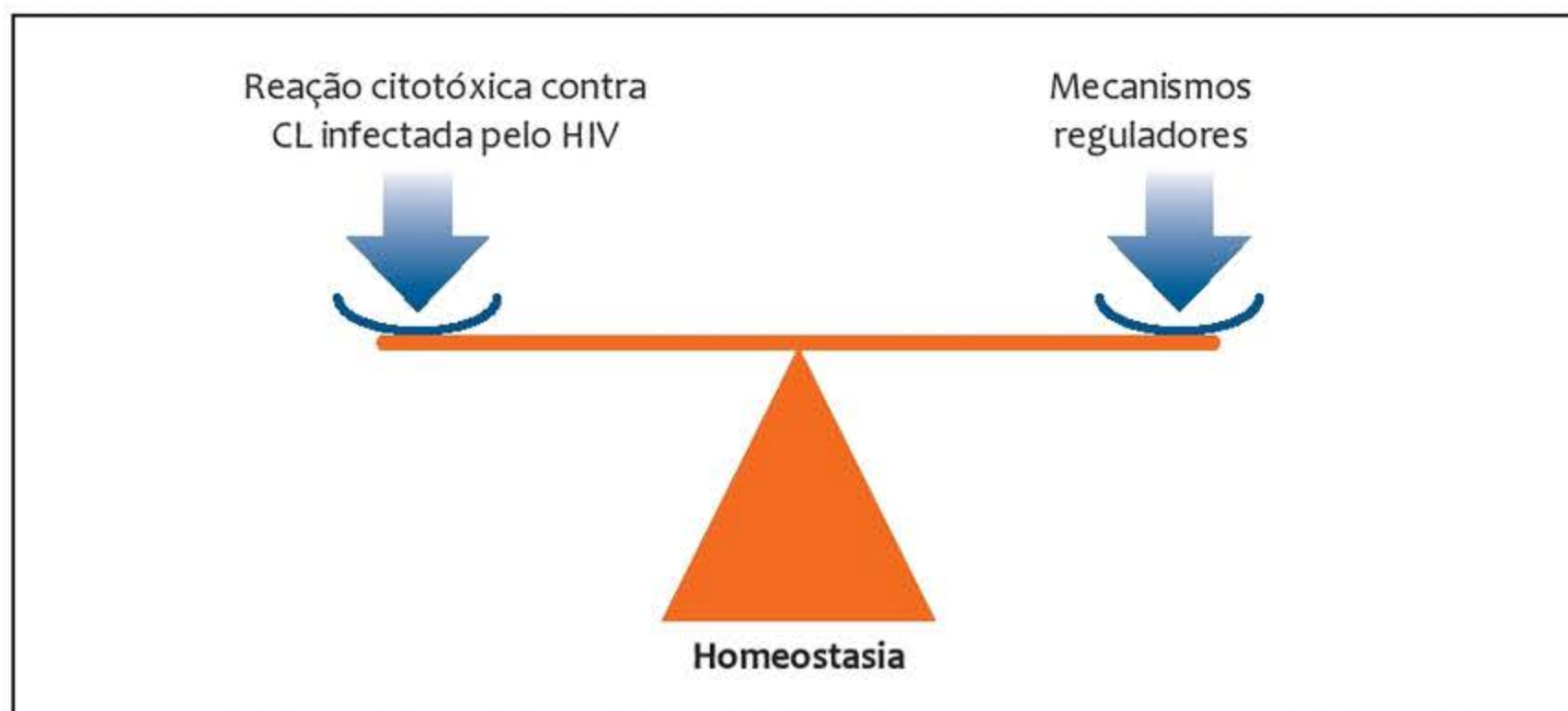


Figura 2 Nas fases iniciais e intermediárias da infecção pelo HIV, há um equilíbrio entre reação imune a um fármaco e mecanismos compensadores. CL: célula de Langerhans; HIV: vírus da imunodeficiência humana adquirida.

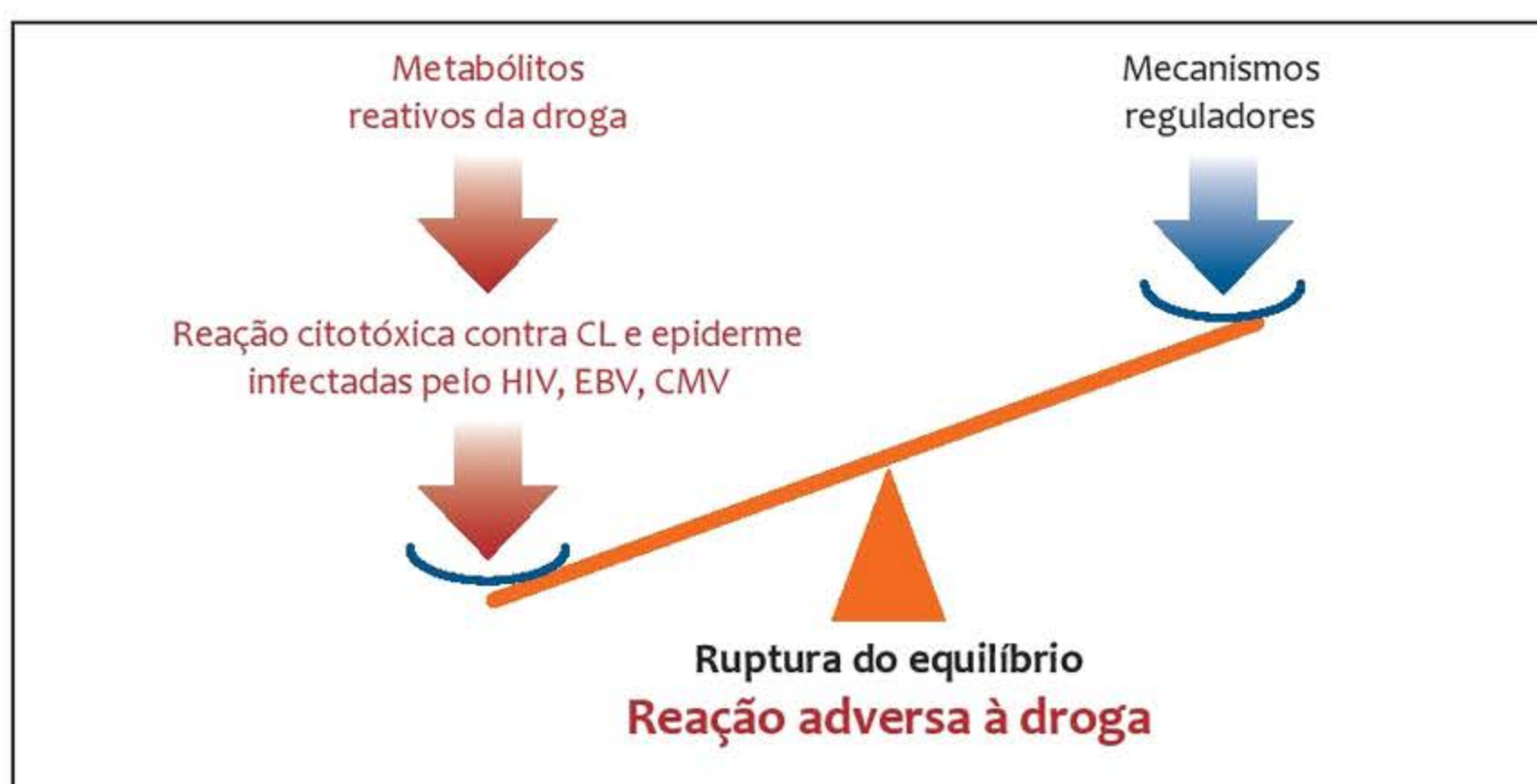


Figura 3 Com a evolução da imunossupressão, ocorre um desequilíbrio imune que favorece as reações adversas às drogas nos doentes HIV-positivos, por perda dos mecanismos reguladores. CL: célula de Langerhans; CMV: citomegalovírus; EBV: vírus Epstein-Barr; HIV: vírus da imunodeficiência humana adquirida.

side de se preservar a eficácia de muitas medicações tanto quanto possível ao doente, para seu uso futuro, torna-se imperativo promover uma avaliação acurada sobre qual droga é a causadora de uma determinada reação adversa apresentada e retirá-la apenas se realmente necessário¹⁵.

Tabela 2 Fatores que favorecem a ocorrência de reações adversas a drogas no doente portador de HIV

Uso crônico de drogas
Terapêutica medicamentosa múltipla com interações não conhecidas
Uso de drogas novas, frequentemente com efeitos biológicos desconhecidos
Liberação governamental acelerada para venda
Uso de doses altas da droga
Perturbação do metabolismo da droga
Aumento do estresse oxidativo
Hiperativação imune
– Elevação do INFγ: maior expressão de MHCII e moléculas coestimuladoras (inclusive queratinócitos)

INFγ: interferon gama; MHC II: complexo de histocompatibilidade humana classe II.

Os efeitos adversos do tratamento dos pacientes HIV-positivos podem ser classificados em quatro categorias:

- 1. Reações cutâneas relacionadas a drogas usadas no tratamento das infecções associadas ao HIV.
- 2. Reações cutâneas específicas à terapia antirretroviral.
- 3. Síndrome da lipodistrofia.
- 4. Síndrome inflamatória da reconstituição imune.

A fisiopatogenia da hipersensibilidade à droga no portador do HIV é multifatorial e relacionada ao número de fatores metabólicos, imunes e fatores ligados ao hospedeiro e ao vírus¹. A ocorrência das erupções de hipersensibilidade a drogas tem sido descrita como cerca de 100 vezes maior entre os portadores do HIV do que na população geral¹. Muitas dessas reações de hipersensibilidade no contexto do indivíduo infectado pelo HIV são clinicamente similares àquelas nos doentes HIV-negativos, sendo geralmente constituídas de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos dentro de seis semanas do início da droga (DRESS)¹. A exposição à droga é necessária, porém não suficiente para causar a RAD, demonstrando que vários doentes têm fatores específicos relacionados, como a infecção viral concomitante ou infecções oportunistas, desequilíbrio do sistema imune e aumento na suscetibilidade ao estresse oxidativo entre os pacientes infectados pelo HIV¹.

Hipersensibilidade associada a drogas usadas no tratamento de infecções associadas ao HIV

Há muito tempo, o sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP) tem sido a pedra angular no tratamento e na profilaxia da pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* (formalmente conhecido como *P. carinii*). Espera-se que as reações de hipersensibilidade ao SMZ-TMP ocorram em cerca de 5% dos doentes HIV-negativos, comparando-se a mais de 60% de pacientes com reações, entre os indivíduos HIV-positivos, em algum momento do tratamento¹. Além disso, reações graves de hipersensibilidade relacionadas ao SMZ-TMP, que em geral ocorrem em menos de um caso para cada 10.000 pessoas entre a população geral, têm sido descritas com uma incidência de cerca de 4% entre os pacientes HIV-positivos¹.

Múltiplas teorias existem para se explicar a alta taxa de hipersensibilidade ao SMZ-TMP entre os indivíduos HIV-positivos: fatores relacionados ao hospedeiro e fatores adquiridos, como a acetilação lenta, o estresse oxidativo e a depleção de thiols e cisteína¹. Evidências sugerem, pelo menos *in vitro*, que células humanas infectadas pelo HIV podem ser mais suscetíveis à injúria celular direta e morte celular provocadas pelos metabólitos intermediários reativos do SMZ e que essas células necróticas podem propiciar um “sinal de perigo” aos linfócitos T sensibilizados, ocasionando uma cascata de eventos imunes e a liberação de citocinas que culminam com a reação de hipersensibilidade à droga⁴.

A deficiência da glutathiona na doença pelo HIV tem sido proposta como um mecanismo predisponente às reações pelo SMZ-TMP e outras hipersensibilidades a drogas, por determinar um aumento nos metabólitos reativos e tóxicos. No caso do SMZ-TMP, a glutathiona parece proteger as células dos metabólitos tóxicos intermediários, por impedir a transformação do intermediário hidroxilamina do SMZ-TMP no metabólito ainda mais tóxico denominado nitroso¹.

A reintrodução do SMZ-TMP em doentes que tenham tido reação prévia de grau leve a moderado a esse composto (sem envolvimento interno ou acometimento cutâneo grave) tem sido bem-sucedida, com a literatura suportando que a dessensibilização ou o aumento progressivo das doses tem obtido sucesso com poucos eventos adversos, em relação à reintrodução direta em doses terapêuticas habituais⁵.

Pouca informação está disponível acerca da reatividade cruzada entre o SMZ-TMP e outros antimicrobianos sulfamídicos¹. A dapsona utilizada no tratamento e na profilaxia da pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* tem sido frequentemente associada com hipersensibilidade à droga e exantema no portador do HIV, havendo alguma evidência que suporta a existência de 22% de reatividade cruzada em doentes que experimentaram reações prévias ao SMZ-TMP, embora a patogenia ainda não seja completamente compreendida⁶.

Outras drogas usadas no tratamento de primeira linha da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre os doentes de AIDS, como a isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida, têm sido associadas com taxas significativamente maiores de hipersensibilidade à droga em relação aos doentes HIV-negativos⁷.

Hipersensibilidade associada a drogas antirretrovirais

O número de medicamentos antirretrovirais vem crescendo ano a ano, de forma que até maio de 2008 o FDA tinha aprovado um total de cerca de 30 marcas comerciais para o tratamento da AIDS, entre elas seis inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos, quatro inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos/nucleotídeos, dez inibidores de protease, um inibidor da CCR5, um inibidor da integrase e um inibidor de fusão. Várias reações adversas a esses agentes têm sido descritas e estão resumidas na Tabela 3.

O **abacavir** é conhecidamente um agente inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo/nucleotídeo que induz reações de hipersensibilidade que podem incluir exantemas máculo-papulosos e não pruriginosos, além de febre, sintomas gastrointestinais e respiratórios⁸. A reação de hipersensibilidade, a qual ocorre entre 5 e 8% dos doentes, frequentemente surge dentro das seis primeiras semanas de tratamento⁸. Fatores de risco incluem sexo feminino, etnia não africana e o haplótipo genético HLA-B5701, o qual confere um risco relativo de 6,9 de reação de hipersensibilidade ao abacavir⁸. Outros investigadores relatam que a presença de HLA-B5701, HLA-DR7 e HLA-DQ3 tem um valor preditivo de 100% para síndrome de hipersensibilidade⁸. Em oposição, a ausência dos alelos anteriormente relacionados tem valor preditivo de 97% para a reação de hipersensibilidade ao abacavir⁸. A hipersensibilidade ao abacavir é definida pela presença de pelo menos dois

Tabela 3 Reações cutâneas adversas aos antirretrovirais

Classe medicamentosa	Droga	Reações adversas
Inibidores de protease	Inibidores de protease (em geral)	<ul style="list-style-type: none">• Lipodistrofia• Reação de hipersensibilidade• Pustulose exantemática generalizada aguda
	Indinavir	<ul style="list-style-type: none">• Porfiria aguda• Síndrome de Stevens-Johnson• Exantema• Alopecia• Ginecomastia• Paroníquia com formação de granuloma piogênico
	Ritonavir	<ul style="list-style-type: none">• Reação de hipersensibilidade mediada pela IGA• Exantema
	Nelfinavir	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme• Urticária
	Saquinavir	<ul style="list-style-type: none">• Ginecomastia• Erupção fixa medicamentosa• Síndrome de Stevens-Johnson• Síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS)
	Fosamprenavir	<ul style="list-style-type: none">• Exantema maculopapular em 2 a 7% dos doentes. Tem uma molécula de sulfa em sua estrutura, devendo ser usado com cautela em alérgicos a sulfas
	Darunavir	<ul style="list-style-type: none">• Exantema em 7% dos doentes e casos de Stevens-Johnson e eritema polimorfo
	Amprenavir	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme em 21% dos doentes• Reações graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson em 1% dos doentes
	Tipranavir	<ul style="list-style-type: none">• Erupções em cerca de 10 a 14% dos doentes
	Atazanavir	<ul style="list-style-type: none">• Erupções leves em 6% dos doentes. O efeito mais comum é a icterícia assintomática na pele e esclera
	Lopinavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none">• Erupções em < 5% dos doentes. Casos descritos de síndromes de hipersensibilidade sistêmica com exantema morbiliforme, febre, transaminite e envolvimento mucocutâneo
Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos	Zidovudina	<ul style="list-style-type: none">• Melanoníquia• Hiperpigmentação mucocutânea• Hipertricrose de cílios• Síndrome de hipersensibilidade à droga• Vasculite leucocitoclástica• Reação exagerada à picada de inseto• Paroníquia com formação de granuloma piogênico

continua

Tabela 3 Reações cutâneas adversas aos antirretrovirais (Continuação)

Classe medicamentosa	Droga	Reações adversas
Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/ nucleotídeos	Lamivudina	<ul style="list-style-type: none">• Dermatite de contato alérgica• Paroníquia com formação de granuloma piogênico
	Abacavir	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme• Síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS) em 5% dos doentes
	Estavudina	<ul style="list-style-type: none">• Erupções em cerca de 5% dos doentes
	Tenofovir	<ul style="list-style-type: none">• Erupções em cerca de 1 a 6% dos doentes
	Zalcitabina	<ul style="list-style-type: none">• Erupções em cerca de < 5% dos doentes: exantema morbiliforme e síndrome de hipersensibilidade à droga
	Emtricitabina	<ul style="list-style-type: none">• Hiperpigmentação do leito ungueal em 3% dos doentes
	Didanosídeo	<ul style="list-style-type: none">• Vasculite leucocitoclástica• Síndrome de Stevens-Johnson• Alopecia• Papuloeritroderma de Ofuji
Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos/ nucleotídeos	Nevirapina	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme em 9% dos doentes• Síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS) em 5% dos doentes• Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica
	Efavirenz	<ul style="list-style-type: none">• Exantema em 10 a 27% dos doentes• Síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS)• Síndrome de Stevens-Johnson em 0,1% dos doentes
	Etravirine	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme em 12% dos doentes
	Delavirdine	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme em 14% dos doentes
Inibidor de fusão	Enfuvirtide (injetável via subcutânea)	<ul style="list-style-type: none">• Reação de injeção local, com eritema, placas, nódulos ou cistos• Síndrome de hipersensibilidade à droga (DRESS) em < 1% dos doentes
Inibidores CCR5	Maraviroc	<ul style="list-style-type: none">• Exantema morbiliforme em 5/100 pacientes/ano

Adaptado de: Ward HA, Russo GG, Shrum J.³² e Luther J, Glesby MJ.⁸

sintomas, entre os quais febre, exantema, náusea, vômitos, cefaleia, sintomas respiratórios e gastrointestinais, letargia, mialgia ou artralgia ocorrendo em menos de seis semanas de início do uso do abacavir e melhorando após 72 horas da sua retirada. O teste epicutâneo (teste de contato de leitura tardia) com a aplicação do abacavir em concentrações de 1 a 10% em va-

selina sólida provou ser útil como método para se confirmar a suspeita de hipersensibilidade ao abacavir⁸. A hipersensibilidade ao abacavir é caracterizada pela ausência de eosinofilia ($< 10\%$) e alterações hepáticas em menos de 20% dos doentes, bem como início dos sintomas logo após a introdução da droga (média de 7 a 10 dias).

A **nevirapina** ocasiona erupção cutânea em 8,9% dos doentes, sendo que a frequência se eleva com o aumento nas doses usadas⁸. Sexo feminino, maiores concentrações plasmáticas da droga ($> 5,3$ mg/L) e ausência de tratamento prévio antes do uso da nevirapina são fatores de risco adicionais⁸. O risco de erupção pela nevirapina é maior em doentes com níveis basais de CD4 maiores. O risco de erupção pela nevirapina é maior dentro das primeiras seis semanas de tratamento, com a maioria das reações ocorrendo entre 3 e 4 semanas de tratamento⁸. Pacientes que usam nevirapina devem ser monitorados em relação a reações cutâneas dentro das primeiras 18 semanas de tratamento, com particular atenção nas primeiras seis semanas⁷. A função hepática deve ser cuidadosamente monitorada nos doentes que desenvolvem a erupção, uma vez que metade dos doentes que experimentam hepatite sintomática têm também exantema⁷. Uma vez que a nevirapina dispõe de meia-vida longa, reforça-se a necessidade de retirada imediata da droga em doentes com suspeita de síndrome DRESS ou síndrome de Stevens-Johnson⁸. Com a finalidade de se reduzir a incidência de exantema pela nevirapina, a droga deveria ser inicialmente administrada em dose de 200 mg uma vez ao dia nas duas primeiras semanas e, posteriormente, 200 mg duas vezes ao dia⁸. Caso o exantema se desenvolva nas primeiras duas semanas do seu uso, o aumento de dose até a dose plena deve ser suspenso até que o exantema tenha regredido⁸. Outros efeitos adversos relatados com a nevirapina incluem úlceras orais, pustulose exantemática generalizada aguda e síndrome de Stevens-Johnson.

A **zidovudina** (AZT) foi o primeiro antirretroviral aprovado no tratamento do HIV¹⁵. Atualmente, é empregado de forma isolada ou como parte de duas combinações de dose fixa com outros nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina ou lamivudina e abacavir). Tem efeitos adversos dose-dependentes. Os mais comuns são náuseas, fadiga, anorexia e cefaleia nas primeiras semanas de tratamento, e anemia e neutropenia durante o uso por meses ou anos¹⁵. Pode ocasionar síndrome da lipodistrofia,

porém de forma menos comum e intensa do que a estavudina e alguns inibidores de protease¹⁵. Um dos efeitos adversos dermatológicos mais comuns é a hiperpigmentação das unhas e mucocutânea¹⁵. Nas unhas produz melano-níquia castanha longitudinal ou azulada ou pigmentação acastanhada difusa ou azulada¹⁵. Menos frequentemente ocorre hiperpigmentação da pele ou das mucosas, com aumento de melanina na pele e nas mucosas desses doentes na epiderme e derme do ponto de vista histopatológico¹⁵. A retirada da droga ou redução significativa da dose, a qual antigamente era utilizada de forma mais elevada, pode levar a gradual resolução do quadro¹⁵. Tem-se relatado erupção mucosa liquenoide¹⁸, alopecia areata, reações exageradas a picada de insetos, hipertricrose das sobrancelhas, vasculite leucocitoclástica, além de uma variedade de síndromes com febre associada e achados cutâneos, incluindo dermatite liquenoide, urticária, exantemas morbiliformes, eritema e edema, além de necrólise epidérmica tóxica¹⁹⁻²⁵ (Figura 4).

O **efavirenz** é um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo recomendado como parte do tratamento inicial de pacientes virgens de tratamento para o HIV, sendo uma das três drogas da tríplice combinação em comprimido (junto com tenofovir e emtricitabina), uma vez ao dia²⁶. As toxicidades comuns incluem efeitos neuropsiquiátricos como pesadelos e tontura, além de exantema morbiliforme e lipodistrofia²⁶. Em pesquisas clínicas, entre 5 e 34% dos doentes em regimes terapêuticos incluindo efavirenz desenvolveram algum tipo de erupção cutânea, porém geralmente menos de 1% deles experimentaram erupção grau 3 ou 4 da Organização Mundial da Saúde (escala de toxicidade) ou síndrome de Stevens-Johnson²⁶. As erupções começam nas primeiras 1 a 3 semanas do uso da droga, resolvendo-se na maioria dos casos em 2 a 3 semanas sem necessitar de retirada da droga em casos de exantemas morbiliformes, desde que não sejam graves como a síndrome DRESS, SSJ ou NET. Recentemente na África do Sul relataram-se cinco doentes com erupção fotodistribuída com aspecto de eritema anular²⁷. Em torno de 50% dos doentes com reações cutâneas ao efavirenz desenvolvem erupção quando este é trocado pela nevirapina²⁶.

O **enfuvirtide** liga-se à proteína gp41 na superfície do HIV e previne que o vírus interaja e faça fusão com o CD4 da membrana humana²⁶. É usado por via subcutânea e se associa com várias reações locais, como hematomas, induração da pele, eritema, nódulos, cistos e esclerose localizada²⁶. Erupções



Figura 4 Necrólise epidérmica tóxica em doente com AIDS recebendo zidovudina. As bolhas flácidas evoluíram para descolamento epidérmico.

generalizadas e reações de hipersensibilidade ocorrem, porém são raras. O padrão inflamatório no local da injeção costuma ser similar ao granuloma do anular ou da dermatite intersticial granulomatosa induzida por droga²⁶.

O **maraviroc** liga-se ao receptor de quimiocina CCR5 nas células T CD4⁺ e bloqueia sua interação com o vírus, prevenindo a entrada do mesmo na célula humana²⁶. Tal como o enfuvirtide, o maraviroc é específico para o HIV-1, e em adição é específico para vírus que utilizam o CCR5 como seu correceptor²⁶. Alguns tipos de vírus utilizam um correceptor diferente, o CXCR4, de forma que no pré-tratamento se faz necessário determinar se há tropismo do vírus pelo CCR5, pelo CXCR4 ou ambos. É usado por via oral para tratar o HIV-1 com tropismo pelo CCR5, sendo observada erupção cutânea não especificada em 16,5% dos doentes em estudos clínicos²⁸.

Síndrome da lipodistrofia

A síndrome da lipodistrofia associada ao HIV refere-se a uma constelação de achados clínicos associada com o uso da terapia antirretroviral. Drogas das categorias de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (particularmente a estavudina e a combinação de estavudina e didanosídeo) e inibidores de proteases, e menos frequentemente os não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (especialmente efavirenz) têm sido implicados na origem da síndrome da lipodistrofia¹⁵. A síndrome é caracterizada pela distribuição

anômala da gordura corporal, a qual frequentemente é acompanhada por anormalidades metabólicas, como resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia e dislipidemia^{8,15}. A distribuição anormal do tecido adiposo pode ocasionar lipoatrofia, lipo-hipertrofia, ginecomastia ou ambas⁸. Em alguns casos, a lipo-hipertrofia ou a lipoatrofia são vistas isoladamente, mas essas manifestações frequentemente aparecem juntas e resultam em um paciente com aparência cushingoide¹⁵ (Figuras 5 a 7). Essas características metabólicas elevam o risco de pancreatite e, ao longo dos anos, de doença aterosclerótica¹⁵. Além disso, o aspecto conferido à face pela absorção da gordura temporal e bucal pode criar uma estigmatização desses pacientes na comunidade¹⁵.



Figura 5 Lipodistrofia com formação de giba no dorso superior de aspecto cushingoide.



Figura 6 Lipoatrofia no braço e antebraço.



Figura 7 Lipo-hipertrofia abdominal.

Os estudos iniciais foram direcionados para caracterizar a incidência da síndrome da lipodistrofia, com resultados amplamente conflitantes em decorrência da ausência de critérios diagnósticos amplamente aceitos. Dados recentes demonstram que a lipoatrofia é mais comum entre os doentes HIV-infectados, em relação aos controles HIV-negativos, enquanto que a lipo-hipertrofia não é mais prevalente⁹.

A lipoatrofia associada à TAR envolve o tecido subcutâneo, sendo mais evidente na face, nas extremidades ou nas nádegas¹⁰. A lipoatrofia facial é caracterizada pela perda da gordura na face, levando a perda de volume temporal e alterações no contorno das áreas malares e das órbitas¹¹. O acúmulo de gordura ocorre no abdome, onde a gordura se deposita especialmente de forma visceral, no pescoço, na região dorsocervical (giba), nas mamas e/ou no tronco¹². A lipomatose associada ao tratamento HAART tem sido descrita como parte da síndrome da lipodistrofia¹³. Os doentes com lipodistrofia têm maior risco de desenvolver aterosclerose e diabetes melito⁸.

A lipoatrofia é definida como a perda patológica de tecido adiposo devido a uma menor diferenciação ou maturação dos adipócitos, ao aumento da perda dos adipócitos ou à diminuição funcional dos mesmos⁸. Nos pacientes estáveis, a perda adiposa não resulta de balanço energético negativo. A hipótese de toxicidade mitocondrial é a teoria dominante para explicar a lipoatrofia associada aos antirretrovirais⁸. De acordo com essa teoria, os inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) inibem a polimerase

γ do DNA mitocondrial⁸. Com esse efeito, essas drogas depletam o DNA mitocondrial dentro dos adipócitos, diminuindo o potencial energético, levando à disfunção celular e eventual apoptose⁸. Fatores de risco para o desenvolvimento da lipoatrofia incluem idade avançada, baixo índice de massa corpórea antes do tratamento, duração longa da infecção pelo HIV, hipertrigliceridemia, contagem baixa de CD4 e polimorfismos do $\text{TNF}\alpha$ ⁸. O uso dos análogos da timidina como a estavudina e a zidovudina também aumenta o risco de lipoatrofia, sendo a estavudina a mais fortemente associada⁸.

Estima-se que o tempo para se desenvolver lipodistrofia com essas drogas varie entre vários meses e dois anos, sendo as alterações dos membros e da circunferência abdominal observadas em torno de 35% dos doentes após dois anos de tratamento¹⁵.

O manejo terapêutico das anormalidades metabólicas da síndrome da lipodistrofia inclui dieta balanceada, exercícios físicos regulares e, quando apropriado, o uso de drogas redutoras de lípidos e glicose¹⁵. O dermatologista tem um relevante papel no tratamento da lipoatrofia facial pela aplicação de preenchedores injetáveis, em particular o ácido poli-L-láctico e a hidroxiapatita de cálcio, os quais são drogas aprovadas pelo FDA americano para o tratamento da lipoatrofia pelo HIV¹⁵. O ácido poli-L-láctico é uma molécula sintética absorvível que tem demonstrado promover a produção de colágeno e melhorar o aspecto facial nos doentes HIV-positivos com lipoatrofia associada ao uso de TAR^{15,16}. Em alguns doentes, os efeitos podem perdurar por dois ou mais anos¹⁵. Um estudo prospectivo aberto por período de 18 meses com injeção de hidroxiapatita de cálcio em lipoatrofia facial em doente com HIV positivo revelou que esse procedimento é efetivo e seguro, tendo o efeito perdurado por 1 ano ou mais em alguns doentes¹⁷. Os riscos associados com esses tratamentos são pequenos, com hematomas, sangramento, formação de nódulos e erros de colocação do produto na pele¹⁸.

Síndrome inflamatória da reconstituição imune

A incidência de infecções oportunistas nos doentes HIV-positivos tem diminuído consideravelmente após o advento da HAART⁸. De forma surpreendente, apesar da restauração do sistema imune, em alguns dos doentes que recebem a HAART instala-se uma reação patogênica intensa, que resulta

em uma ampla variedade de apresentações com o agravamento de infecções oportunistas previamente diagnosticadas e o desenvolvimento de infecções oportunistas anteriormente não reconhecidas⁸. Esta resposta inflamatória paradoxal é denominada síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS), que também tem sido documentada entre doentes HIV-negativos tratados para tuberculose ou hanseníase¹⁴. A elevação na contagem de células T após o início da TAR é constituída especialmente por células CD4⁺ de memória. Assim, a possibilidade de surgimento da IRIS como resultado do renascimento do sistema imune com atividade contra antígenos específicos deve ser considerada. Além disso, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias ou a ausência de uma regulação imune secundária devido a uma falta de citocinas reguladoras na fase inicial da recuperação imune são também responsáveis pela IRIS.

Estima-se que em torno 25% dos doentes que iniciam a HAART experimentam o desenvolvimento da IRIS, sendo que as manifestações são em sua maioria cutâneas, notadamente o herpes genital e verrugas virais⁸.

Especificamente, a sustentação do diagnóstico da IRIS necessita dos seguintes achados: histórico de introdução de um medicamento antirretroviral em paciente HIV-positivo; queda significativa nos níveis do RNA do HIV e/ou aumento na contagem de LTCD4⁺; sintomas consistentes com uma condição infecciosa/inflamatória temporalmente relacionada com a HAART, e exclusão de outras causas, como novas infecções ou toxicidade medicamentosa.

Os doentes com alto risco de desenvolver a IRIS são os que apresentam uma contagem de LT CD4⁺ < 200 células/ μ L no início do tratamento antirretroviral, os que têm resposta imune rápida à HAART, os com AIDS em estágio final ou com infecções oportunistas clínicas ou subclínicas no início da HAART⁸. Particularmente os doentes coinfectados por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium complex* ou *Cryptococcus neoformans* têm maior risco de IRIS⁸.

A incidência de herpes-zóster é maior dentro dos primeiros quatro meses do início da HAART e está associada com a magnitude do aumento na contagem de LT CD8⁺.⁸ O herpes-zóster nessa situação é geralmente confinado a um dermatomo e não complicado⁸. Além disso, a IRIS associa-se a infecções pelo papilomavírus humano (HPV), as quais apresentam progressão rápida de uma lesão de HPV perianal preexistente⁸.

Adicionalmente, a leishmaniose, a histoplasmose, a criptococose, o molusco contagioso, o herpes-vírus humano 8 e a hanseníase têm sido associados a manifestações dermatológicas relacionadas à IRIS⁸. Além das infecções, são observados quadros de lúpus tímido, sarcoidose e reações inflamatórias em áreas de tatuagens prévias²⁹⁻³¹.

Quando se avalia indivíduos HIV-positivos que estejam recebendo terapia antirretroviral e demonstram lesões cutâneas, o médico deve levar em consideração a contagem de células T CD4⁺ como marcador do grau de imunodeficiência, os agentes antirretrovirais empregados e o tempo decorrido entre o início da terapia antirretroviral e o surgimento das lesões, a fim de se formular um diagnóstico diferencial racional⁸.

O prognóstico da IRIS é geralmente relativamente bom. A maioria dos pacientes apresenta melhora dos sintomas dermatológicos com o uso de anti-inflamatórios não hormonais e a manutenção da terapia antirretroviral é suficiente⁸.

Referências bibliográficas

1. Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:324-30.
3. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. International AIDS Society-USA panel. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006;296(7):827-43.
4. Naisbitt DJ, Farrell J, Gordon SE, Maggs JL, Burkhart C, Pichler WJ, et al. Covalent binding of the nitroso metabolite of sulfamethoxazole leads to toxicity and major histocompatibility complex-restricted antigen presentation. *Mol Pharmacol*. 2002;62(3):628-37.
5. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005646.
6. Holtzer CD, Flaherty JF Jr, Coleman RL. Cross-reactivity in HIV-infected patients switched from trimethoprim-sulfamethoxazole to dapsone. *Pharmacotherapy*. 1998;18(4):831-5.
7. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-7.
8. Luther J, Glesby MJ. Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):221-33.
9. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, et al. Study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):121-31.

10. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):645-53.
11. Engelhard P. Correction options for lipoatrophy in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(3):151-60.
12. Koutkia P, Grinspoon S. HIV-associated lipodystrophy: pathogenesis, prognosis, treatment, and controversies. *Annu Rev Med*. 2004;55:303-17.
13. Schürmann D, Rademaker J, Trottenberg T, Bergmann F, Wesselmann H, Suttorp N. Spinal epidural lipomatosis: a manifestation of HAART-associated lipodystrophy. *AIDS*. 2005 Nov 18;19(17):2052-4.
14. Crum-Cianflone NF. Immune reconstitution inflammatory syndromes: what's new? *AIDS Read*. 2006;16(4):199-206, 213, 216-217; discussion 214-7.
15. Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV. Part I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:549-61.
16. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibbain N, Healy J, Priest C, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med*. 2004;5:82-7.
17. Silvers SL, Eviatar JA, Echavez MI, Pappas AL. Prospective, open-label, 18-month trial of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy: one-year durability. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(3 suppl):34S-45S.
18. Ficarra G, Flaitz CM, Gaglioti D, Piluso S, Milo D, Adler-Storthz K, et al. White lichenoid lesions of the buccal mucosa in patients with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76:460-6.
19. Geletko SM, Segarra M, Mikolich DJ. Alopecia associated with zidovudine therapy. *Pharmacotherapy*. 1996;16:79-81.
20. Diven DG, Newton RC, Ramsey KM. Heightened cutaneous reactions to mosquito bites in patients with acquired immunodeficiency syndrome receiving zidovudine. *Arch Intern Med*. 1988;148:2296.
21. Klutman NE, Hinthorn DR. Excessive growth of eyelashes in a patient with AIDS being treated with zidovudine. *N Engl J Med*. 1991;324:1896.
22. Torres RA, Lin RY, Lee M, Barr MR. Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med*. 1992;152:850-1.
23. Kong HH, Myers SA. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatol Ther*. 2005;18:58-66.
24. Wassef M, Keiser P. Hypersensitivity of zidovudine: report of a case of anaphylaxis and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1387-9.
25. Murri R, Antinori A, Camilli G, Zannoni G, Patriarca G. Fatal toxic epidermolysis induced by zidovudine. *Clin Infect Dis*. 1996;23:640-1.
26. Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV. Part II. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase inhibitors, and immune reconstitution syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:563-9.

27. Isaacs T, Ngwanya MR, Dlamini S, Lehloenyia RJ. Annular erythema and photosensitivity as manifestations of efavirenz-induced cutaneous reactions: a review of five consecutive cases. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jul 12. [Epub ahead of print].
28. Lieberman-Blum SS, Fung HB, Bandres JC. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin Ther.* 2008;30:1228-50.
29. Chamberlain AJ, Hollowood K, Turner RJ, Byren I. Tumid lupus erythematosus occurring following highly active antirretroviral therapy for HIV infection: a manifestation of immune restoration. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5 suppl):S161-5.
30. Roustan G, Yebra M, Rodriguez-Braojos O, Banos I, Jaurena J, Simon A. Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in a patient with HIV after highly active antiretroviral therapy. *Int J Dermatol.* 2007;46:68-71.
31. Silvestre JF, Albares MP, Ramon R, Botella R. Cutaneous intolerance to tattoos in a patient with human immunodeficiency virus: a manifestation of the immune restoration syndrome. *Arch Dermatol.* 2001;137:669-70.
32. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(2):284-93.

Reações cutâneas adversas a drogas na gravidez

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Introdução

A gestante está sujeita às mesmas formas de reações cutâneas adversas a drogas (RCAD) que as mulheres que estão fora do ciclo gravídico-puerperal (Tabela 1). Há de se considerar que, exceto nas gestações patológicas ou nas gestações em mulheres que apresentam doenças preexistentes, como lúpus eritematoso, artrite reumatoide, epilepsia e diabetes, entre outras, a exposição da gestante a medicamentos de forma global é menor que na população em geral, visto que o acompanhamento obstétrico geralmente orienta o menor uso possível de medicamentos neste período da vida, pelos potenciais efeitos teratogênicos de muitos fármacos sobre o conceito. Espera-se, portanto, que o número de reações adversas medicamentosas seja muito menor neste período da vida.

Deve-se lembrar que a dinâmica das reações adversas a drogas (RAD) envolve três componentes: (i) a droga; (ii) o paciente; e (iii) a interação droga-paciente¹. Esses fatores envolvem componentes para sua ocorrência: (i) relação ou não com a dose da droga; (ii) suscetibilidade individual; e (iii) relação temporal entre a exposição ao medicamento e a reação adversa¹. Entre os fatores de suscetibilidade a uma RAD, podemos lembrar do acrônimo mnemônico **GASPED** – *Genetic* (fatores genéticos), *Age-related* (relação com a idade), *Sex-related* (relação com o gênero), *Physiological status* (ciclo fisiológico do doente, em geral, gravidez, infância), *Exogenous* (exposição a drogas múltiplas,

Tabela 1 Principais reações cutâneas adversas a drogas e seu quadro clínico

Aspectos	Urticária por droga	Erupção fixa medicamentosa	Fotosensibilidade	Eritema polimorfo	Síndrome do babuíno (SDRIFE)
Início	Minutos a 2 semanas	1 a 2 semanas até alguns meses	Horas a 1 ou 2 semanas	1 a 2 semanas até alguns meses	1 a 2 semanas até alguns meses
Apresentação clínica	Urticas e angioedema	Lesões numulares eritematosas com vesícula ou bolha central, que na resolução tornam-se castanho-acinzentadas. Pode ser lesão única que recidiva no mesmo local a cada reexposição ao agente ou se dissemina	Fototoxicidade: simula queimadura solar nas áreas fotoexpostas do corpo (face, laterais do pescoço, área do decote e antebraços); fotoalergia: simula eczema, com eritema, descamação e crostas, inicialmente nas áreas fotoexpostas e posteriormente nas áreas cobertas pela roupa	Lesões em alvo típico nas extremidades, face e dorso superior	Erupção eritemato-papulosa, muito pruriginosa que acomete particularmente as nádegas, virilhas e coxas
Biópsia da pele	Edema da derme e/ou subcutâneo	Dermatite de interface dermoepidérmica e derrame pigmentar proeminente	Desde vasodilatação e edema da derme até quadro eczematoso com espongiose, paraqueratose	Infiltrado perivascular na derme de mono-nucleares, edema da derme papilar, vesículas e bolha, além da necrose de queratinócitos	Quadro eczematoso
Mortalidade	Quando IgE-mediada em torno de 2,5% (anafilaxia)	Geralmente ausente	Geralmente ausente	Geralmente ausente	Geralmente ausente

Pustulose exantemática generalizada aguda	Erupção liquenoide	Exantema medicamentoso	Síndrome DRESS	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica
2 a 3 dias a 2 semanas	1 a 2 semanas até alguns meses	1 a 2 semanas	2 a 8 semanas	1 dia a 3 semanas
Febre e erupção pustulosa, com pústulas diminutas, não foliculares e estéreis sobre base de eritema inicialmente nas grandes flexuras do corpo e na face, havendo posteriormente disseminação pelo tronco e extremidades superiores	Citam a topografia habitual do líquen plano. Surgem elementos papulosos achatados, eritemato-violáceos, que atingem o tronco e as extremidades e raramente as mucosas	Ausência de acometimento mucoso, máculas e pápulas eritematosas no tronco e nas extremidades. Podem haver febre e eosinofilia periférica	Ausência de acometimento mucoso, pápulas e máculas constituindo um exantema, edema facial, febre, eosinofilia periférica, linfocitose atípica, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, icterícia, miocardite, pneumonite, nefrite, tireoidite	Acometimento das membranas mucosas, pródromo de mal-estar, náusea, cefaleia, artralgias, mialgias e dolorimento cutâneo. Exantema pode preceder a erupção de eritema disuso com ou sem máculas purpúricas, vesículas, bolhas e destacamento da epiderme que deixa a derme desnuda e sangrante. Quando o destacamento epidérmico é menor que 10% da área de superfície corporal, é classificado como síndrome de Stevens-Johnson, entre 10 e 30%, superposição de SSJ e NET, e acima de 30% denomina-se NET. Febre, hipotensão, insuficiência renal aguda pré-renal, broncopneumonia e sepse são frequentes
Pústulas espongiformes intraepidérmicas e infiltração perivascular na derme de neutrófilos e eosinófilos. Eventualmente há vasculite na derme	Dermatite de interface com eosinófilos na derme	Linfócitos perivasculares e eosinófilos na derme. Alterações vacuolares na camada basal da epiderme mais ou menos pronunciadas	Dermatite de interface com eosinófilos na derme. Linfócitos perivasculares	Necrose da epiderme, inflamação mínima ou ausente e necrose do epitélio mucoso
Geralmente ausente	Geralmente ausente	Geralmente ausente	Até 10% dos doentes	SSJ: mortalidade 1-5%; NET: mortalidade 30-50%

continua

Tabela 1 Principais reações cutâneas adversas a drogas e seu quadro clínico

Aspectos	Urticária por droga	Erupção fixa medicamentosa	Fotosensibilidade	Eritema polimorfo	Síndrome do babuíno (SDRIFE)
Tratamento	Retirada do agente, corticosteroide oral ou sistêmico e anti-histamínico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico
Diagnóstico diferencial	Exantemas figurados, urticária, vasculite	Eczema numular, eritema polimorfo, queimadura	Queimadura solar, pelagra, eczema de contato	Urticária, eczema numular, pénfigo, dermatite herpetiforme, penfigoide	Exantemas figurados, urticária e eczema de contato
Agentes causais	IgE-mediada: sulfas e penicilinas; outros anti-inflamatórios não hormonais	Mais comuns: dipirona, salicilatos, fenilbutazona, meprobamato, tetraciclina, anovulatórios, barbitúricos, sulfas, fenolftaleína, dacarbazina, hidroxíureia, paclitaxel	Fototóxicas: psoralênicos, clorpromazina, tetraciclina, ácido nalidíxico, piroxicam e amiodarona. Fotoalérgicas: clorpromazina, tiazídicos, griseofulvina, naproxeno, flutamida, tegafur, sulfas	Analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais, barbitúricos, antibióticos e sulfas	Mercuriais e níquel, além de amoxicilina, heparina, aminofilina, pseudoefedrina, terbinafina e imunoglobulinas
Considerações especiais					

Adaptada de: Cotliar J. Approach to the patient with a suspected drug eruption. Sem Cut Med Surg. 2007;26:147-54.

atualmente denominada *polifarmácia*, alimentos, ervas) e *Diseases-related* (doenças associadas, em geral infecção pelo HIV, imunossupressão, neoplasias)¹. Muitos eventos adversos a drogas provavelmente são subnotificados mesmo durante a gravidez. Um exemplo é o uso da isotretinoína durante a gestação. Bérard et al.² publicaram um estudo populacional sobre o uso de

(Continuação)

Pustulose exantemática generalizada aguda	Erupção liquenoide	Exantema medicamentoso	Síndrome DRESS	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica
Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico ou sistêmico	Afastamento do agente causal e eventualmente corticosteroide tópico e anti-histamínico	Afastamento do agente causal e corticosteroide sistêmico (prednisolona 0,5 a 1 mg/kg/dia por 6 a 8 semanas)	Retirada das drogas ofensoras e medidas de suporte, sendo obrigatória a transferência a UTI ou unidade de queimados
Psoríase pustulosa, impetigo, NET	Líquen plano, sífilis, prurigo simples	Exantema infeccioso, doenças do tecido conectivo, doença enxerto-versus-hospedeiro	Erupção a droga tipo exantema, síndrome da mononucleose infecciosa, doença de Still do adulto	Síndrome da pele escaldada estafilocócica, doença enxerto-versus-hospedeiro, pênfigos, PEGA, erupção fixa medicamentosa bolhosa generalizada
Antibióticos betalactâmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, terbinafina, bamifilina, metronidazol, nistatina e isoniazida	Cloroquina, betablo-queadores, sais de ouro, bleomicina, captopril, carbamazepina, hidroclorotiazida, tetracilinas, dapsona, naproxeno, hidantoína e estreptomicina	Antibióticos betalactâmicos, sulfas, anti-inflamatórios não hormonais	Anticonvulsivantes aromáticos, dapsona, alopurinol, talidomida, lamotrigina, abacavir	Sulfas, anticonvulsivantes, antibióticos betalactâmicos, dipirona, anti-inflamatórios não hormonais, alopurinol, nevirapina
		Testes de contato com a droga fora do período gestacional	Quando possível, solicitar sorologia para citomegalovirose, herpes-vírus tipos 6 e 7, vírus de Epstein-Barr	A SSJ e a NET são mais prevalentes entre os pacientes HIV-positivos

isotretinoína, gestação, aborto e defeitos congênitos, concluindo que o uso de isotretinoína entre mulheres que se tornam grávidas é cerca de quatro vezes maior do que os dados anteriormente publicados, demonstrando que os programas adotados para a prevenção da gravidez têm falhado, e a taxa de abortos eletivos (84%) é muito maior do que previamente relatado. Torna-se

assim desapontador que quando um fator de suscetibilidade à RAD, aqui no caso teratogenicidade, é bem conhecido e facilmente detectado, o risco associado do evento adverso não possa ser minimizado².

Embora em tese todos os tipos de medicamentos devessem ser evitados durante a gestação, a maioria das gestantes recebe pelo menos um medicamento durante a gravidez, sendo que 6% deles são administrados durante o período de maior risco de teratogenicidade, que é o primeiro trimestre da gravidez³.

São extremamente escassos os estudos de coorte que avaliam a incidência/prevalência das RAD no período gestacional. Lacroix et al.⁴ avaliaram as RAD de forma prospectiva entre gestantes oriundas do sudoeste da França (região média dos Pirineus) entre 1982 e 2002 e concluíram que a incidência dessas reações entre gestantes foi baixa, de 0,3% das grávidas seguidas no período do estudo. Inclusive houve três casos de anafilaxia no grupo estudado. Quando comparadas de forma pareada pela idade, o grupo de gestantes mostrou-se mais suscetível a reações por medicamentos de uso ginecológico e cardiovascular em relação às mulheres controles. As RAD ocorreram principalmente no terceiro trimestre da gestação e a incidência delas foi menor no grupo de mulheres gestantes quando comparadas às não gestantes.

Gimnig et al.⁵ estudaram a incidência de reações cutâneas adversas graves entre indivíduos em uso de sulfadoxina-pirimetanina (SP) e sulfametoxazol-trimetropim (SMZ-TMP), para prevenção da malária em Malawi (África). As taxas totais de reações adversas a SP foram de 1,2 caso para cada 100.000 exposições e 1,5 caso para cada 100.000 exposições ao SMZ-TMP. Entre os pacientes HIV-positivos, essas taxas foram respectivamente de 4,9 e 8,4 casos para cada 100.000 exposições. A SP é indicada para o tratamento preventivo intermitente da malária entre gestantes. Os autores observaram que a frequência de reações cutâneas adversas graves [síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), superposição de SSJ e necrólise epidérmica tóxica (NET) e doença de Lyell (NET)] foi similar entre gestantes e não gestantes⁵.

Os aspectos imunológicos da gravidez devem ser levados em consideração. Durante a gravidez, o sistema imune materno está ativo e funcional. Existem diversos mecanismos subjacentes à tolerância materna do feto que permitem a implantação e a gestação bem-sucedida. A expressão de moléculas de HLA-G, HLA-E e HLA-C nas células do trofoblasto, o controle da ativi-

dade citolítica das células NK por meio de receptores inibidores, a expressão de proteínas reguladoras do complemento, a regulação do recrutamento de leucócitos e proliferação celular na interface materno-fetal e a supressão de linfócitos Th1 na decídua parecem ser constituintes essenciais do fenômeno de tolerância imune que ocorre entre o feto e a mãe durante a gestação⁶. Várias observações sugerem que a gravidez está associada com um balanço Th1 / Th2 alterado⁷. A resposta imune materna está orientada em direção à imunidade humoral, uma vez que a via da imunidade mediada por células poderia ser danosa ao feto⁷. Citocinas de origem materna atuam no desenvolvimento placentário⁷. Por outro lado, a expressão antigênica na placenta determina o padrão de secreção materna de citocinas⁷. A gravidez humana normal é caracterizada por uma baixa atividade de células NK na periferia e o aumento da atividade das células NK parece exercer uma função nos abortos espontâneos de etiologia desconhecida⁷. Ainda permanece a ser definida a real importância da tolerância imune durante a gestação em relação ao conceito, no que tange à sua influência ou não sobre a capacidade do sistema imune materno de reagir de forma adversa à exposição a determinados medicamentos.

Desta forma, uma vez que os padrões morfológicos das reações cutâneas adversas a drogas não se alteram na gestante, o escopo deste capítulo se direciona ao uso de medicamentos para o tratamento dessas reações em gestantes.

O agente causal

Em média, qualquer medicamento introduzido nas últimas duas semanas deve ser suspeito como o agente causal⁸. Na Tabela 2 podemos observar as reações adversas a drogas e sua relação temporal com os medicamentos desencadeantes.

O afastamento do medicamento supostamente desencadeante da RCAD é a pedra angular do manejo dessas reações.

Abordagem do paciente com suspeita de reação cutânea adversa à droga

Quando há suspeita de RCAD, o raciocínio clínico deve ser orientado para a investigação dos medicamentos envolvidos, estabelecer qual padrão

Tabela 2 Intervalo médio entre a introdução de um medicamento e a reação adversa à droga

Tipo de reação adversa à droga	Intervalo médio entre a introdução do medicamento e o início da reação	Considerações
Exantemas	1 a 2 semanas	
Urticária	24 horas a 2 semanas	
Vasculites medicamentosas	1 a 3 semanas	Exceções feitas às vasculites mediadas pelo anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) desencadeadas por drogas. Drogas como minocilina, hidrazida e propiltiouracil (PTU) e derivados podem desencadear reações após vários meses de uso e mesmo anos. No caso do PTU há relato de surgimento da vasculite após 13 anos de uso
Síndrome de hipersensibilidade a droga ou DRESS	2 a 6 semanas	
Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	48 horas a alguns dias	
Erupção fixa medicamentosa	Alguns dias a 2 semanas	
Eritema multiforme	Alguns dias a 2 semanas	

de reação cutânea está implicado, a probabilidade daquele fármaco estar relacionado com aquele tipo de reação cutânea, a possibilidade de emprego de métodos diagnósticos auxiliares, a avaliação do acometimento extracutâneo, a indicação da retirada da droga suspeita e o tratamento da erupção em questão, se necessário. Tais observações podem ser consultadas na Tabela 3.

O tratamento específico

Nos *exantemas*, após a exclusão de estados infecciosos (sífilis secundária, infecções pela mononucleose infecciosa, rubéola, citomegalovirose, toxoplasmose, hepatites virais, escarlatina, entre outras que constituem a síndrome da mononucleose-símile), o tratamento dependerá da extensão e

Tabela 3 Abordagem do paciente com suspeita de reação cutânea adversa à droga

1. **Erupção cutânea de instalação recente:** excluir os mimetizadores de erupções medicamentosas utilizando a história do doente e revendo a possibilidade de se estar diante de outras condições (exantemas virais e bacterianos, doenças autoimunes do tecido conectivo, doenças neoplásicas).
2. **Construção do raciocínio de suspeita de reação adversa a medicamento:** história detalhada do doente quanto à exposição a medicamentos e drogas não consideradas como medicamentos (ervas, suplementos dietéticos, etc.); busca de uma relação temporal entre a exposição medicamentosa e o surgimento dos sintomas; pesquisa na literatura de casos bem documentados de agentes específicos causando reações adversas.
3. **Caracterização do tipo de reação cutânea:** reconhecimento do padrão morfológico da erupção (exantema morbiliforme, erupção bolhosa, erosiva); reconhecimento da distribuição das lesões (acral, difusa, áreas fotoexpostas); envolvimento mucoso.
4. **Acometimento extrategumentar:** reconhecimento de sintomas e sinais sistêmicos (febre, hipotensão, adenomegalia, edema facial, hepatoesplenomegalia); anormalidades laboratoriais (eosinofilia, alteração de função hepática, alterações de citopenias, atipia linfocitária, alterações renais e disfunção tireoidiana).
5. **Exames que sugerem a presença de erupção medicamentosa:** biópsia cutânea (presença de eosinofilia tecidual, apoptose de queratinócitos, necrose de células-satélites, necrose epidérmica); testes *in vivo** (teste de contato de leitura tardia, testes de punctura, testes intradérmicos e provocação) e testes *in vitro*** (transformação linfocitária e ensaio com interferon gama).
6. **Descontinuar a droga ofensora.**
7. **Tratar a erupção medicamentosa:** utilizar drogas de acordo com a intensidade e gravidade do quadro clínico, o que pode implicar no uso de corticosteroides tópicos, anti-histamínicos, corticosteroides sistêmicos (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, DRESS).

* Testes *in vivo* são contraindicados durante a gravidez, pelos potenciais riscos ao feto e à mãe. **Testes *in vitro* raramente são disponíveis comercialmente.

Adaptada de: Cotliar J. Approach to the patient with a suspected drug eruption. *Sem Cut Med Surg*. 2007;26:147-54.

intensidade dos sinais e sintomas. Quando o prurido for o sintoma principal e o exantema não muito intenso, podemos utilizar corticosteroides tópicos e anti-histamínicos. Quando o exantema é extenso, infiltrado e acompanhado de febre moderada, podemos utilizar os corticosteroides orais em doses equivalentes a 0,5 a 1 mg/kg/dia por períodos em média de uma semana. Nos exantemas, além dos anti-histamínicos usados para o alívio do prurido, os corticosteroides tópicos ou sistêmicos podem ser necessários.

Nas *urticárias*, o uso dos anti-histamínicos é obrigatório para o controle da afecção. Dependendo da extensão do quadro e da intensidade do pruri-

do, a urticária aguda medicamentosa na gestação pode ser tratada também com a adição de prednisolona em dose de 0,5 mg/kg/dia, via oral por 5 a 7 dias. A urticária medicamentosa na gravidez é rara, porém de grande impacto sobre o bem-estar da gestante..

Na *erupção fixa medicamentosa*, o uso de corticosteroides tópicos pode ser suficiente para o controle da afecção, desde que afastada a droga ofensora.

Nos *eczemas de contato causados por medicamentos tópicos* pode ser necessário, além do afastamento do agente tópico, o uso de corticosteroides tópicos ou mesmo sistêmicos, dependendo da extensão do quadro. Vale ressaltar que se deve suspeitar de alergia a conservantes como os parabenos, ou ao propilenoglicol, a etilenodiamina (veículo de pomadas) ou ao próprio corticosteroide quando o quadro não melhora a despeito do tratamento tópico. Deve-se assim utilizar manipulações magistrais sem estes agentes na formulação (parabenos, propilenoglicol, etilenodiamina) ou optar pelo uso de corticosteroides orais.

As *erupções acneiformes à droga* podem ser controladas pelo uso tópico de eritromicina a 4% e peróxido de benzoíla⁹. Quando extensas, pode ser utilizada a eritromicina via oral⁹.

O tratamento do *prurido desencadeado por droga* exige a sua suspensão, porém o prurido, o *flush* ou a urticária causados pela infusão de morfina podem ser atenuados pela pré-medicação com anti-histamínicos.

O *eritema multifórm*e menor causado por droga é tratado com a retirada da droga e sintomáticos, como corticosteroides tópicos e compressas frias. Essa erupção medicamentosa usualmente regride totalmente em 2 a 3 semanas, sem deixar sequelas.

As *reações de fotossensibilidade* (fototóxicas e fotoalérgicas) exigem o afastamento da droga fotossensibilizante e da exposição à luz, especialmente de fontes emissoras da ultravioleta A em relação às reações fotoalérgicas. Além disso, pode ser necessário o uso de corticosteroides tópicos e sistêmicos dependendo do grau de inflamação cutânea e de anti-histamínicos, particularmente nas reações fotoalérgicas em que o prurido costuma ser sintoma proeminente do eczema que se instala.

A *xerose induzida por drogas* é bem tolerada com o uso de sabonetes delicados e de cremes lubrificantes à base de ureia ou ácido láctico, juntamente com a diminuição do número de banhos.

Nas *erupções liquenoides* as lesões não regredem mesmo após a suspensão da droga suspeita. O uso de corticoides tópicos potentes ou de corticosteroides orais pode ajudar a regressão do quadro.

No *exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado à droga* (SDRIFE – *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) ou *síndrome do babuíno* (*baboon syndrome*) é fundamental afastar-se todo contactante alergênico ou fármaco desencadeante. Não existe tratamento específico para a síndrome do babuíno, devendo-se empregar medidas sintomáticas e em alguns casos corticosteroides sistêmicos, como a prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia durante 10 a 15 dias, com posterior regressão progressiva da dose¹⁰.

Nas *reações do tipo SSJ ou NET* as medidas de suporte geral estão sempre indicadas e ainda é controverso o uso dos corticosteroides sistêmicos⁸. As medidas de suporte encontram-se listadas na Tabela 4. Ressaltamos que o acompanhamento multidisciplinar nos casos de SSJ e NET é fundamental e nesta situação de gestação o obstetra assume papel primordial na tomada de decisões.

Na *síndrome de hipersensibilidade a drogas* (DRESS – *drug rash with eosinophils and systemic symptoms*), além do afastamento do agente causal o mais imediatamente possível, se faz necessário o uso de corticosteroides sistêmicos, equivalentes a prednisolona ou prednisona, devido à morbiletalidade relacionada à hepatotoxicidade observada nesse tipo de reação adversa. A corticoterapia nos casos de DRESS é indicada por um período de 6 a 8 semanas em doses decrescentes após o controle da reação⁸. Essa medida deve ser discutida com o obstetra da paciente. Em alguns casos de DRESS pode se instalar posteriormente hipotireoidismo⁸, fato que deve ser monitorado no seguimento da paciente, uma vez que caso ocorra e não seja tratado pode dar origem a repercussões no conceito.

A *pustulose exantemática generalizada aguda* (PEGA), apesar do seu aspecto preocupante pelo eritema de base e das pústulas em número de centenas a milhares, tem em geral um curso benigno, com raros casos relatados de acometimento renal. Quando há prurido o uso de anti-histamínicos pode ser indicado e para a resolução mais rápida do quadro, o emprego de prednisolona ou prednisona oral em doses anti-inflamatórias (0,5 mg/kg/dia) durante cerca de uma semana é recomendado.

A *eritrodermia causada por medicamentos* deve ser tratada sob internação na enfermaria ou unidade de terapia intensiva, seja qual for a causa. Trata-se de quadro que leva ao êxito letal com relativa frequência, seja pela falência geral da pele e infecções, seja por insuficiência cardíaca de alto débito ou por complicações renais. A droga envolvida deve ser suspensa e o doente deve receber tratamento de suporte à vida intensivo, com monitoração constante. Está indicado o uso de corticoterapia sistêmica.

Nas *vasculites induzidas por droga* a abordagem inicial é o afastamento do agente causal e a verificação do acometimento sistêmico por meio de anamnese e exame físico detalhados, além de exames de função hepática, renal, série hematológica e sangue oculto nas fezes. O uso de corticosteroides orais como a prednisolona é indicado no acometimento cutâneo moderado a intenso. Casos com acometimento sistêmico podem requerer o uso de imunossupressores como a ciclosporina e a azatioprina, as quais excepcionalmente podem ser utilizadas na gravidez, apesar da possibilidade de retardo de crescimento intrauterino fetal¹¹. Vale ressaltar que tanto a ciclosporina como a azatioprina são contraindicadas na lactação¹¹.

Drogas de uso no tratamento das reações adversas a drogas e seu emprego na gravidez

Anti-histamínicos

Os dados disponíveis sobre o uso de anti-histamínicos durante a gravidez são de natureza observacional. A maioria dos anti-histamínicos são classificados como drogas de categoria B (risco não demonstrado em animais, porém sem estudos em humanos) ou C (risco demonstrado em animais ou ausência de estudos em animais ou humanos)¹². Os anti-histamínicos de segunda geração (AH2G), especificamente a loratadina e a cetirizina, são considerados drogas de categoria B¹³. Entretanto, os anti-histamínicos de primeira geração (AH1G) são considerados como drogas de escolha ao uso na gravidez, em particular a clorfeniramina (no Brasil, disponível a dexclorfeniramina), uma vez que estas drogas oferecem uma maior experiência cumulativa de casos tratados durante a gestação¹⁴. Recomenda-se evitar o uso de AH1G no terceiro trimestre da gravidez devido ao maior risco de convulsões neonatais¹⁵.

Tabela 4 Medidas de suporte aos doentes com necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson extensa*

- Manipular o doente em ambiente aquecido (30°C a 32°C), condições estáveis e evitar a manipulação no leito a fim de não promover trauma cutâneo e mucoso.
- Obter linha venosa periférica para injeção de soluções de macromoléculas**.
- Avaliar o estado geral: peso, frequência respiratória, débito urinário e hidratação.
- Calcular o descolamento epidérmico com base na “regra dos nove” dos queimados.
- Retirar todas as drogas suspeitas e as não essenciais à manutenção da vida do doente.
- Biópsia cutânea e fotografias para o seguimento.
- Cuidados oftalmológicos.
- Acalmar o doente, ressaltando o caráter transitório do quadro e administrar tranquilizantes quando a função respiratória permitir e se obstetra permitir.
- Transferir o doente para unidade de tratamento de queimados ou de terapia intensiva.
- Uso de fluidos e aporte calórico necessário nas 24 horas iniciais*.
- Antibióticos caso se verifiquem: a presença de bactérias cultivadas da pele com a seleção de uma única cepa, queda rápida da febre ou deterioração do estado geral.
- Aplicação de antissépticos líquidos como a clorexidina a 0,05.
- Administrar antiácidos orais e anticoagulação com heparina.

*Todas estas medidas devem ser previamente avaliadas e adaptadas segundo a avaliação de um obstetra.

**Infusão endovenosa: macromoléculas (1 mL/kg/% de superfície corpórea acometida pelo descolamento epidérmico) e solução salina isotônica (0,7 mL/kg/% de superfície corpórea acometida pelo descolamento epidérmico). Alimentação nasogástrica: iniciar com 1.500 calorias em 1.500 mL nas primeiras 24 horas e aumentar a ingesta em 500 calorias ao dia, até se atingir 3.500 a 4.000 calorias/dia. As macromoléculas consistem em albumina humana diluída a 40 g/L em solução isotônica ou coloide não proteico, como o Dextran.

Adaptada de: Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I – anafilaxia e reações anafilactoides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell). *An Bras Dermatol* Rio de Janeiro. 2004;79(4):471-88.

Um estudo de coorte observacional com dados do centro de informações teratológicas de Berlim, realizado entre os anos de 1992 a 2002, comparou o resultado de gestações de mulheres expostas à cetirizina durante o primeiro trimestre ($n = 196$) e um grupo controle não exposto a potenciais teratógenos ($n = 1686$) e demonstrou que a ocorrência de defeitos congênitos graves não foi mais comum no grupo de estudo, em relação ao grupo controle (OR 1,07; CI 0,21–3,59). O estudo conclui que a cetirizina é relativamente segura quando utilizada no primeiro trimestre gestacional¹⁶.

As hipospádias ocorrem com uma prevalência relatada de 0,3 a 0,8% e desde a década de 1970 surgiram múltiplos relatos nos Estados Unidos, na Inglaterra, Escandinávia e Hungria que reportaram um aumento na ocorrência de hipospádias¹⁷⁻²³. Embora poucos fatores de risco para hipospádias tenham sido estabelecidos, diabetes preexistente e gestacional, retardo de crescimento intrauterino, subfertilidade paterna, fertilização *in vitro* (FIV), idade materna e fatores genéticos têm sido sugeridos como associados com um aumento no risco de hipospádias²⁴⁻³³. A loratadina teve seu uso na gestação questionado a partir de um estudo sueco que sugeria uma associação entre o uso dessa droga na gestação e a ocorrência de hipospádias em neonatos³⁴. No entanto, Pedersen et al.³⁵ realizaram um estudo sobre o risco de hipospádias pelo uso da loratadina na gestação, entre 1989 e 2002 na Dinamarca, e concluíram que a exposição materna à loratadina na gestação não conferiu risco maior de hipospádias quando comparado ao uso de outros anti-histamínicos.

Para o uso parenteral a difenidramina é considerada segura na gravidez (categoria B do FDA)³⁶, embora haja relato da ocorrência de fenda palatina no neonato em mães que usaram difenidramina no primeiro trimestre da gestação³⁷.

Corticosteroides tópicos

Embora os corticosteroides tópicos sejam drogas consideradas de categoria C para uso na gestação pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, seu uso é amplo durante a gravidez³⁸. Retardo de crescimento intrauterino foi relatado em uma criança cuja mãe foi submetida à aplicação de triamcinolona tópica na dose de 40 mg/dia no início da 12ª semana de gestação³⁹.

Corticosteroides sistêmicos

Em alguns estudos a exposição no primeiro trimestre da gravidez a corticosteroides sistêmicos (CES) (considerados drogas de categoria C pelo FDA, na gestação) tem sido associada ao retardo de crescimento intrauterino e a um pequeno aumento na incidência de fenda labial com ou sem fenda palatina^{40,41}. Entretanto, quando necessário, os benefícios maternos du-

rante o uso de cursos curtos de corticosteroides orais parecem sobrepor-se aos riscos fetais, especialmente quando utilizados após o terceiro trimestre da gestação³⁸.

Na virada do novo milênio surgiram questões quanto ao uso repetitivo de cursos de corticosteroides sistêmicos e sua relação com o crescimento e o desenvolvimento do cérebro fetal⁴². Há uma evidência considerável em animais experimentais de que os corticosteroides (CES) possam ter efeitos adversos no crescimento e desenvolvimento do cérebro imaturo, entre eles macacos, ovelhas e roedores (camundongos e coelhos)⁴³⁻⁴⁸. Uma revisão recente concluiu que repetidos cursos de exposição materna aos corticosteroides sistêmicos podem alterar o desenvolvimento fetal. Por exemplo, em ovelhas prenhas, dose única e doses repetidas de betametasona resultaram em retardo no crescimento cerebral fetal, sendo que as dose repetidas levaram a um efeito adverso mais pronunciado, particularmente ao termo⁴⁶. Nas ovelhas prenhas, doses repetidas da betametasona (porém não nas doses únicas) resultaram em mielinização reduzida tanto em fetos prematuros como nos de termo, quando medidos pela espessura da retina⁴⁶.

Alguns dados em humanos sustentam uma circunferência cefálica transitoriamente menor⁴⁷, embora outros estudos não tenham observado esses achados⁴⁸⁻⁴⁹. Um estudo australiano demonstrou que escolares que receberam corticosteroides sistêmicos intraútero durante o seu período gestacional desenvolveram pressão sanguínea maior (tanto sistólica, como diastólica) em comparação às crianças que não receberam⁵⁰.

Todo CES dado a uma gestante em alguma extensão cruza a placenta⁵¹. A quantidade administrada do CES na mãe que alcança a circulação fetal depende de algumas variáveis, incluindo o tipo de CES dado, a dose, a via de administração, a afinidade de ligação do CES com as proteínas carreadoras e a extensão do seu metabolismo na placenta⁵¹. Essencialmente a placenta tem funções que limitam o acesso dos corticosteroides endógenos e exógenos maternos ao feto⁵¹. Especificamente a enzima 11beta hidroxisteroide hidroxilase converte os glucocorticoides hidroxilados a compostos inativos 11 cetona⁵¹. O grau de conversão depende da estrutura de cada substrato em particular⁵¹. Projetada para metabolizar corticosteroides maternos endógenos, essa enzima executa sua função de maneira mais precária, como uma barreira fisiológica a alguns CES exógenos maternos como a dexametasona e a betametasona⁵¹.

Em um estudo muito improvável de ser executado nos dias de hoje⁵², dez gestantes receberam infusão de prednisolona ou prednisona radiomarcada próximo ao período do parto cesário eletivo. Os níveis fetais séricos da prednisolona exógena foram 8 a 10 vezes menores que os níveis séricos maternos, enquanto que os níveis séricos da prednisona exógena tanto no plasma fetal como no materno foram similares. Isso sugere que para a prednisolona a placenta funciona como uma barreira relativamente eficiente, embora incompleta⁵². A metilprednisolona cruza a placenta pobremente, enquanto a hidrocortisona cruza bem a barreira placentária⁵³. Há pouca informação em relação à transferência de corticosteroides tópicos ou intralesionais através da placenta⁵¹. Embora seja conhecido que os corticosteroides tópicos possam ser absorvidos em quantidades suficientes para causar efeitos adversos sistêmicos idênticos àqueles administrados sistemicamente, o número de relatos de eventos adversos é pequeno e parece envolver mais o uso inadequado ou errado desses agentes⁵⁴.

Em relação ao uso dos corticosteroides na gestação, os dermatologistas deveriam saber que:⁵¹

1. Embora haja uma forte evidência para efeitos adversos em relação ao desenvolvimento cerebral (circunferência cefálica menor, menor mielinização) em estudos animais, os dados em humanos ainda são conflitantes.
2. A placenta funciona como uma barreira para proteger o feto dos corticosteroides maternos, tanto endógenos, como exógenos.
3. Alguns corticosteroides são melhores que outros em sua capacidade de atravessar a placenta, porém em alguma extensão virtualmente todos cruzam a placenta. A prednisolona parece cruzá-la em menor quantidade em comparação com a prednisona, e por essa razão se torna preferida para o uso no ciclo gestacional. Em gestantes que não toleram o uso de corticosteroides orais (hiperêmese gravídica) ou em reações adversas graves (opinião dos autores), um corticosteroide parenteral que cruza pouco a placenta pode ser preferido. A betametasona e a dexametasona têm sido utilizadas por obstetras porque cruzam bem a placenta, tanto quanto a hidrocortisona. No entanto, a metilprednisolona cruza pouco a placenta.
4. Qualquer decisão de dermatologistas em relação ao uso de CES na gravidez deve considerar os possíveis efeitos adversos tanto sobre a mãe como sobre o conceito.

5. Há pouca informação a respeito da transferência de corticosteroides intralesionais ou tópicos acerca da sua passagem pela placenta, embora se assumma que as quantidades transferidas sejam pequenas e não são clinicamente significativas na maioria dos casos em que os utilizamos de forma racional.

Referências bibliográficas

1. Aronson JK. Adverse drug reactions – no farewell to harms. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):131-5.
2. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:196-205.
3. Vlastarakos PV, Manolopoulos L, Ferekidis E, Antsaklis A, Nikolopoulos TP. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(5):499-508.
4. Lacroix I, Cabou C, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Effets indésirables des médicaments chez la femme enceinte. *Thérapie*. 2007;62(5):455-60.
5. Gimnig JE, Macarthur JR, M'Bang'Ombe M, Kramer MH, Chizani N, Stern RS, et al. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(5):738-43.
6. Sarafana S, Coelho R, Neves A, Costa Trindade J. [Gestational immunology]. *Acta Med Port*. 2007;20(4):355-8.
7. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol*. 2002;21(6):471-95.
8. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte II: síndrome de hipersensibilidade a droga, pustulose exantemática generalizada aguda, doença do soro, vasculites induzidas por droga e necrose cutânea induzida por anticoagulante. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2004;79(5):587-601.
9. Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(3):431-42.
10. Morales Hernández J, Fleta Zaragozano J, Ayerza Casas A, de Diego Pericas V, Quedo Sánchez E, Yécora Navarro MD, et al. [Baboon syndrome]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):486-9.
12. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):610-9.
13. Abrams RS, Hoffman CP. Use of medication during pregnancy and lactation: general considerations. In: Schatz M, Zeiger RS, Claman HN (ed.). *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p.141.
14. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):41-52.
15. Demoly P, Piette V, Daures JP. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Drugs*. 2003;63:1813-20.

16. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64:2515-36.
17. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):19-23.
18. Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalis. *Lancet*. 1985;1:108.
19. Bjerkedal T, Bakketeig LS. Surveillance of congenital malformations and other conditions of the newborn. *Int J Epidemiol*. 1975;4:31-6.
20. Kallen B, Winberg J. An epidemiologic study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr Scand*. 1982;293:1-21.
21. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol*. 1999;161:1954-7.
22. Czeizel A. Increasing trends in congenital malformations of male external genitalia. *Lancet*. 1985;1:462-3.
23. Paulozzi LJ, Erickson D, Jackson RJ. Hypospadias in trends in two US surveillance systems. *Pediatrics*. 1997;100:831-4.
24. Gallentine ML, Morey AF, Thompson I. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment. *Urology*. 2001;57:788-90.
25. Åberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Develop*. 2001;61:85-95.
26. Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Läckgren G, et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol*. 2002;167:1423-7.
27. Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics*. 2002;109:473-8.
28. Wu WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hsieh CS. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol*. 2002;168:229-32.
29. Silver RI. What is the etiology of hypospadias? A review of recent research. *Del Med J*. 2000;72:343-7.
30. Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Svensson J, Nordenskjöld A. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. *J Urol*. 1998;160:2197-9.
31. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebak NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 1999;161:1606-9.
32. Chambers EL, Malone PS. The incidence of hypospadias in two English cities: a case-control comparison of possible causal factors. *BJU International*. 1999;84:95-8.
33. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2000;15:944-8.
34. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA Project Group. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet*. 2002;359:1102-7.
35. Källén B, Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Safety Med*. 2002;14:115-9.
36. Pedersen L, Skriver MV, Nørgaard M, Sørensen HT. Maternal use of loratadine during pregnancy and risk of hypospadias in offspring. *Int J Med Sci*. 2006;3:21-5.
37. Schatz M, Petitti D. Antihistamines and pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(2):157-9.

38. Saxen I. Letter: cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet*. 1974;1(7854):407-8.
39. Zip C. A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Lett*. 2006;11(4):1-4.
40. Katz VL, Thorp JM Jr, Bowes WA Jr. Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of triamcinolone. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;136(2):396-7.
41. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86(3):242-4.
42. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*. 1998;58(1):2-5.
43. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:154-7.
44. Jobe AH. Animal models of antenatal corticosteroids: clinical implications. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46:174-89.
45. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol*. 1999;94:213-8.
46. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, Farrell PM. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*. 1990;53:157-67.
47. Quinlivan JA, Beazley LD, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Retinal maturation is delayed by repeated, but not single, maternal injections of betamethasone in sheep. *Eye*. 2000;14:93-8.
48. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids; size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:114-21.
49. Shelton SD, Boggess KA, Murtha AP, Groff AO, Herbert WN. Repeated fetal betamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstet Gynecol*. 2001;97:301-4.
50. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci*. 2000;98:137-42.
51. Rennick GJ. Use of systemic glucocorticosteroids in pregnancy: be alert but not alarmed. *Australas J Dermatol*. 2006;47(1):34-6.
52. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr*. 1972;81:936-45.
53. Moore LE, Martin JN. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatol*. 2001;21:456-8.
54. Warner M, Camisa C. Topical corticosteroids. In: Wolverton SE (ed.). *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.548-77.

SEÇÃO 6

Grupos farmacológicos especiais

Medicamentos utilizados em psiquiatria

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

As medicações psiquiátricas estão entre as drogas mais amplamente prescritas na prática médica¹. As reações cutâneas adversas às drogas ocorrem em cerca de 2 a 5% dos doentes que utilizam essas drogas¹. Embora a maioria dessas reações seja benigna e facilmente manejada, algumas podem ser graves e conferir risco à vida, particularmente aquelas utilizadas para distúrbios do humor (estabilizadores do humor)¹. Estimou-se nos Estados Unidos que 17,3% da população geral experimenta um episódio de depressão maior e 24,5% relataram uma desordem de ansiedade em algum momento das suas vidas².

Quando optar-se por descontinuar uma medicação psiquiátrica devido a uma reação cutânea adversa, deve-se ter como base a gravidade do quadro cutâneo perante o risco de recidiva ou exacerbação da condição psiquiátrica para a qual a droga foi prescrita¹. É alarmante lembrar que cerca de 33.000 pessoas tentam suicídio nos EUA a cada ano¹. Esse tipo de risco deve sempre ser lembrado, e algumas perguntas devem ser feitas ao doente quando se pensar em retirar essas medicações: (i) você tem recentemente pensado em dar um fim a sua vida?; (ii) você já foi hospitalizado em um hospital por problemas psiquiátricos?; (iii) recentemente seu problema psiquiátrico retornou?

Caso qualquer uma das respostas do doente seja afirmativa, o caso merece uma melhor avaliação e assistência de um profissional habilitado em psiquiatria, dado o alto risco de se suspender a medicação sem tratamento adequado da doença psiquiátrica¹. Em geral, antipsicóticos e estabilizadores do humor são utilizados para sintomas psicóticos ou maníacos graves, ou quando a gravidade da depressão do paciente necessita de outra abordagem, após falhas sucessivas no uso dos medicamentos antidepressivos¹. Assim, cuidado

extremo deve ser tomado quando se opta pela retirada da droga psiquiátrica¹. Dessa forma, se a erupção não é grave, uma consulta com um psiquiatra antes da retirada é recomendada¹. Caso isso não seja exequível, é prudente a introdução de outra droga antipsicótica com menor risco de reação adversa medicamentosa, no caso de distúrbios psicóticos, enquanto se retira gradualmente o agente ofensor¹. Caso a erupção seja grave e necessite da retirada da droga de forma imediata, é prudente contatar os membros da família do doente, ou uma avaliação psiquiátrica de emergência deve ser obtida¹.

Nas Tabelas 1, 2 e 3 podemos observar as reações cutâneas adversas a drogas mais comuns com os agentes psicotrópicos¹. Na Tabela 4 podemos consultar as drogas psicotrópicas e sua associação com reações adversas graves¹.

Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos foram drogas muito usadas no passado e têm sido substituídos pelos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e citalopram), os quais hoje são os antidepressivos mais amplamente prescritos, por apresentarem pouco ou nenhum efeito nos receptores muscarínicos, de histamina ou adrenérgicos³. A maioria dos antidepressivos tricíclicos tem sido classificada como: (i) *aminas dimetiladas*: amitriptilina, doxepina, trimipramina, clomipramina, imipramina. Essas drogas primariamente bloqueiam a recaptação da serotonina, bloqueando também receptores colinérgicos e histamínicos; (ii) *aminas monoetiladas*: desipramina, protriptilina e nortriptilina. A ação das aminas monotiladas é o bloqueio da recaptação da norepinefrina. Outra classe de antidepressivos são os inibidores da monoamino oxidase (IMAO), representados por fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida, as quais hoje concorrem como uma minoria das prescrições de antidepressivos, uma vez que suas interações com alimentos podem determinar crise hipertensiva³.

Nos EUA existe uma categoria denominada “drogas diversas” que engloba os antidepressivos bupropiona, venlafaxina, nefazodona, trazodona, mapotilina e mirtazapina³. Na Tabela 5 estão enumeradas as reações adversas cutâneas relacionadas ao uso dos antidepressivos, de acordo com a frequência e a gravidade das reações. A maioria dos eventos de reações adversas a drogas antidepressivas ocorre em 1 a 2 semanas após o início do uso dessas drogas³.

Tabela 1 Reações adversas cutâneas com os agentes antidepressivos

Reação	Flu	Par	Ser	Cit	Fluv	Ven	Bup	Mir	Traz	Nefaz	ADT
Prurido	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Exantema	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Urticária	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Angioedema	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Erupção fixa a droga	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Pigmentação cutânea	•	•	•	•	•	•					•
Alopecia	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Reação acneiforme	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•
Reação psoriasiforme	•			•		•	•	•			
Dermatite seborreica	•	•			•	•		•			
Hiperidrose							•				•
Fotossensibilidade	•	•	•	•	•				•		•

ADT: antidepressivo tricíclico (aminas dimetiladas: amitriptilina, doxepina, trimipramina, clomipramina, imipramina; aminas monoetiladas: desipramina, protriptilina e nortriptilina); Bup: bupropiona; Cit: citalopram; Flu: fluoxetina; Fluv: fluvoxamina; Mirt: mirtazepina; Nefaz: nefazodona; Par: paroxetina; Ser: sertralina; Traz: trazolona; Ven: venlafaxina.

Tabela 2 Reações cutâneas adversas relacionadas com os estabilizadores do humor

Reação	Car	Oxi	Lítio	Gaba	Lamo	Topi	AV
Prurido	•	•	•	•	•	•	•
Exantema	•	•	•	•	•	•	•
Urticária	•				•		•
Angioedema	•	•	•	•	•		•
Erupção fixa a droga	•		•	•			•
Pigmentação cutânea	•			•	•	•	
Alopecia	•	•	•	•	•	•	•
Reação acneiforme		•	•	•	•	•	
Reação psoriasiforme	•	•	•	•			•
Dermatite seborreica	•	•	•	•			•
Hiperidrose	•	•		•	•	•	•
Fotossensibilidade	•	•		•		•	•

AV: ácido valproico; Car: carbamazepina; Oxi: oxycarbamazepina; Gaba: gabapentina; Lamo: lamotrigina; Topi: topiramato.

Tabela 3 Reações cutâneas adversas comuns a drogas antipsicóticas¹

Reação	Risper	Olanz	Quet	Zipr	Arip	Cloz	Haldol
Prurido	•	•	•			•	
Exantema	•	•	•	•	•	•	•
Urticária	•	•		•		•	
Fotossensibilidade	•	•	•	•		•	•
Erupção fixa a droga	•	•	•				•
Pigmentação cutânea	•	•	•	•		•	•
Alopecia	•	•		•	•		•
Reação acneiforme							
Reação psoriasiforme	•		•		•		•
Dermatite seborreica		•	•				•
Hiperidrose	•	•	•				•

Arip: aripiprazol; Cloz: clozapina; Olanz: olanzapina; Quet: quetiapina; Risper: risperidona; Zipr: ziprasidona

Tabela 4 Reações adversas graves a drogas psicotrópicas¹

Grupo	Mediamentos	EP	SSJ/NET	DRESS	Vasculite	Eritrodermia
Estabilizadores do humor	Carbamazepina	•	•	•	•	•
	Gabapentina	•	•		•	•
	Lamotrigina	•	•	•	•	
	Lítio					•
	Oxcarbazepina	•	•	•		
	Topiramato	•	•			
	Ácido valproico	•	•	•		
Antipsicóticos	Risperidona	•			•	
	Olanzapina			•		
	Quetiapina		•			•
	Ziprasidona					•
	Aripiprazol					
	Clozapina	•	•		•	
	Haldol					
Antidepressivos	Fluoxetina		•	•	•	•
	Sertralina	•	•		•	
	Paroxetina	•	•		•	•
	Fluvoxamina		•		•	•
	Venlafaxina					•
	Duloxetina	•	•			
	Bupropiona	•	•			•
	Mirtazepina					•
	Trazodona	•				
	ATC			•		•

ATC: antidepressivo tricíclico; DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*; EP: eritema polimorfo/multiforme; SSJ/NET: síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.

Tabela 5 Reações adversas a drogas antidepressivas de acordo com a frequência e gravidade

Reações adversas cutâneas mais comuns e drogas relacionadas	Reações adversas cutâneas mais graves e drogas relacionadas	Reações adversas cutâneas gerais drogas relacionadas
1. Prurido – Todos os antidepressivos (paroxetina, sertralina, citalopram, fenelzina, bupropiona, nefazodona, mirtazepina, maprolide, trazodona) 2. Reações exantemáticas – Todos os antidepressivos 3. Urticária e angioedema – Todos os antidepressivos 4. Erupção fixa medicamentosa – Todos os antidepressivos 5. Fotossensibilidade – Todos os antidepressivos tricíclicos – Todos os inibidores da receptação da serotonina – Fenelzina – Isocarboxazida – Maprolina – Amoxapina – Trazodona 6. Pigmentação induzida por droga – Desipramina – Clomipramina – Amitriptilina – Todos os inibidores da receptação da serotonina – Venlafaxina 7. Alopecia – Desipramina – Imipramina – Nortriptilina – Clomipramina – Maprotilina – Amoxapina – Todos os inibidores da receptação da serotonina – Bupropiona – Nefazodona – Venlafaxina – Mirtazapina – Trazodona	1. Eritema polimorfo – Fluoxetina – Paroxetina – Bupropiona 2. Síndrome de Stevens-Johnson – Fluoxetina – Paroxetina – Bupropiona 3. Necrólise epidérmica tóxica – Amoxapina 4. Síndrome de hipersensibilidade a droga – Desipramina – Amitriptilina – Imipramina 5. Vasculite – Maprotilina – Trazodona 6. Eritrodermia/dermatite esfoliativa – Desipramina – Protriptilina – Nortriptilina – Amitriptilina – Doxepina – Trimipramina – Clomipramina – Imipramina – Fluvoxamina – Fluoxetina – Sertralina – Bupropiona – Venlafaxina – Mirtazapina 7. Eritema nodoso – Paroxetina – Venlafaxina 8. Reação tipo doença do soro-símile – Fluoxetina – Bupropiona	1. Erupções acneiformes – Desipramina – Protriptilina – Nortriptilina – Amitriptilina – Doxepina – Trimipramina – Clomipramina – Imipramina – Maprotilina – Todos os antidepressivos – Bupropiona – Nefazodona – Venlafaxina – Mirtazapina 2. Reações psoriasiformes – Fluoxetina – Citalopram – Venlafaxina – Trazodona 3. Erupções seborreicas – Fluoxetina – Fluvoxamina – Paroxetina – Mirtazapina – Venlafaxina 4. Hiperidrose – Nortriptilina – Clomipramina – Maprotilina – Fenelzina – Bupropiona

Estabilizadores do humor

Os agentes estabilizadores do humor na literatura psiquiátrica incluem o carbonato de lítio, alguns dos anticonvulsivantes, os antipsicóticos atípicos e os benzodiazepínicos⁴. Os agentes estabilizadores do humor são frequentemente empregados no controle de sintomas agudos de mania, bem como de sintomas maníacos e depressivos associados com desordem bipolar, e em menor grau no tratamento de depressão unipolar resistente⁴. Usos adicionais dos agentes estabilizadores do humor incluem o tratamento de síndromes de dor e comportamento agressivo⁴. Os benzodiazepínicos não são geralmente considerados portadores de propriedades inerentes aos estabilizadores do humor, sendo utilizados primariamente como tratamento adicional para o comportamento psicótico ou de agitação durante a fase aguda de mania⁴. Os agentes estabilizadores do humor revisados aqui são carbamazepina, carbonato de lítio, ácido valproico, topiramato, lamotrigina, gabapentina e oxycarbamazepina⁴. As reações cutâneas adversas aos agentes estabilizadores do humor podem ser classificadas como mais comuns, potencialmente graves e possíveis (Tabela 6).

Tabela 6 Reações cutâneas adversas aos agentes estabilizadores do humor.

Reações adversas cutâneas mais comuns e drogas relacionadas	Reações adversas cutâneas potencialmente graves e drogas relacionadas	Possíveis reações adversas cutâneas gerais e drogas relacionadas
1. Prurido – Todos os agentes estabilizadores do humor 2. Reações exantemáticas – Carbamazepina – Gabapentina – Lamotrigina – Carbonato de lítio – Topiramato – Ácido valproico – Oxcarbazepina 3. Urticária e angioedema – Carbamazepina – Gabapentina – Lamotrigina – Carbonato de lítio – Oxcarbazepina – Topiramato – Ácido valproico 4. Erupção fixa medicamentosa – Carbamazepina – Gabapentina – Carbonato de lítio – Fotossensibilidade – Carbamazepina – Gabapentina – Oxcarbazepina – Topiramato – Ácido valproico 5. Pigmentação induzida por droga – Carbamazepina – Lamotrigina – Gabapentina	1. Eritema polimorfo – Carbamazepina – Gabapentina – Lamotrigina – Oxcarbazepina – Ácido valproico 2. Síndrome de Stevens-Johnson – Carbamazepina – Gabapentina – Lamotrigina – Oxcarbazepina – Ácido valproico 3. Necrólise epidérmica tóxica – Carbamazepina – Lamotrigina – Oxcarbazepina – Ácido valproico 4. Síndrome de hipersensibilidade a droga – Carbamazepina – Lamotrigina – Oxcarbazepina – Ácido valproico 5. Vasculite – Carbamazepina 6. Eritrodermia/dermatite esfoliativa – Carbamazepina – Gabapentina – Carbonato de lítio	1. Erupções acneiformes – Gabapentina – Lamotrigina – Carbonato de lítio – Oxcarbazepina – Topiramato 2. Reações psoriasiformes – Carbamazepina – Gabapentina – Carbonato de lítio – Oxcarbazepina – Ácido valproico 3. Erupções seborreicas – Gabapentina – Lamotrigina – Topiramato – Ácido valproico 4. Hiperidrose – Carbamazepina – Gabapentina – Lamotrigina – Oxcarbazepina – Topiramato

Referências bibliográficas

1. Bliss AS, Warnock JK. Psychiatric medications: adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol*. 2013;31:101-9.
2. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence DSM-III-R psychiatric disorders in the US: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
3. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):329-39.
4. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(1):21-30.

Reações cutâneas a antibióticos

Sílvia Arroyo Rstom

Os antibióticos configuram um importante grupo de drogas responsáveis por variadas reações medicamentosas cutâneas e sistêmicas no Brasil e no mundo^{1,2}. Essas reações podem variar de exantemas e urticárias a graves necrólises epidérmicas tóxicas. Os dermatologistas são cada vez mais consultados devido às erupções cutâneas medicamentosas, e por isso é importante para essa especialidade reconhecer as reações adversas mais comuns causadas por antibióticos específicos.

O *status* imunológico, a genética, o sexo do paciente e as características do antibiótico determinam o risco de reação à droga. Para um bom resultado no tratamento, é importante diagnosticar o tipo de reação cutânea e reconhecer o antibiótico causador. Para isso, são necessários uma boa história clínica e exame físico e um detalhado calendário medicamentoso para identificar o antibiótico causador, principalmente em casos de pacientes que fazem uso de diversas medicações.

Dos antibióticos mais utilizados na prática clínica, as penicilinas e as cefalosporinas são os principais causadores de reações medicamentosas³. As reações cutâneas mais comumente encontradas nos grupos dos antibióticos são exantemas, urticária, eritema multiforme, reação doença do soro-like, erupção fixa medicamentosa, fotossensibilidade, vasculites, pustulose exantemática aguda generalizada, síndrome DRESS (erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, penfigoide bolhoso, pigmentação cutânea, onicólise,

erupção liquenoide a drogas, pseudoporfiria e eritema nodoso. Neste capítulo abordaremos essas reações cutâneas e os antibióticos mais relacionados, com enfoque na importância do seu diagnóstico para um bom tratamento e reconhecimento do agente causador (Tabela 1).

Exantemas

Exantemas (reação morbiliforme ou máculo-papular) são as erupções cutâneas a drogas mais comuns¹, ocorrendo em 31 a 95% das erupções cutâneas medicamentosas, dependendo da série avaliada⁴.

Clinicamente o paciente desenvolve máculas e pápulas eritematosas simétricas que coalescem em placas, principalmente no tronco, em áreas de pressão e áreas de trauma. Geralmente aparecem 7 a 14 dias após o início da medicação e acometem todo o tegumento em 2 dias. Em contraste com a infecção viral, no exantema por droga ocorre prurido importante.

Exantema decorrente do uso de drogas pode ser causado por diversos medicamentos, principalmente antibióticos (Tabela 1), sendo os principais as penicilinas e o sulfametoxazol-trimetoprim^{1,5,6}. O sulfametoxazol-trimetoprim é responsável por 40% dos exantemas em pacientes com AIDS¹.

Em relação às aminopenicilinas, após 8 a 14 dias de tratamento, 5 a 20% dos pacientes desenvolvem *rash* maculopapular, que geralmente não é uma manifestação de alergia à penicilina (assim, administrações subsequentes de penicilinas são toleradas)⁷. O *rash* aparece quase obrigatoriamente nos casos de infecção concomitante pelo vírus Epstein-Barr (EBV), acompanhando uma estimulação transitória de imunoglobulinas induzidas pelo vírus. Em raros casos pode apresentar reação alérgica verdadeira⁸.

O diagnóstico é clínico e raramente a biópsia é necessária. Os diagnósticos diferenciais são: exantema viral, pitíriase rósea, dermatite de contato alérgica, reação aguda enxerto *versus* hospedeiro, sífilis secundária e dermatite atópica.

O tratamento inclui suporte clínico e interrupção do antibiótico causador. Anti-histamínicos orais e corticoides tópicos podem ser usados para cessar o prurido. A erupção costuma esmaecer em alguns dias, com resolução em 1 semana, e podem ocorrer hipocromias ou hiperpigmentações pós-inflamatórias.

Tabela 1 Reações cutâneas adversas a antibióticos

Oxazolidinonas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PAGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Linezolida																	
Penicilinas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PAGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Amoxicilina																	
Ampicilina																	
Bacampicilina																	
Carbenicilina																	
Dicloxacilina																	
Meticilina																	
Mezloxilina																	
Nafcilina																	
Oxacilina																	
Penicilina																	
Piperacilina																	
Ticarcilina																	

Continua

Tabela 1 Reações cutâneas adversas a antibióticos (Continuação)

Quinolonas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Cinoxacina																	
Ciprofloxacina																	
Enoxacina																	
Levofloxacina																	
Lomefloxacina																	
Moxifloxacina																	
Ácido nalidíxico																	
Norfloxacina																	
Ofloxacina																	
Trovafloxacina																	

Rifamicinas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Rifampicina																	

Sulfonamidas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Sulfametoxazol																	
Sulfisoxazol																	

Continua

Tabela 1 Reações cutâneas adversas a antibióticos (continuação)

Tetraciclina	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Demeclociclina																	
Doxiciclina																	
Minociclina																	
Oxitetraciclina																	
Tetraciclina																	

Tienamicina	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Imipenem																	

Aminoglicosídeos	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Amicacina																	
Gentamicina																	
Neomicina																	
Espectinomicina																	
Estreptomicina																	
Tobramicina																	

Continua

Tabela 1 Reações cutâneas adversas a antibióticos (continuação)

Cefalosporinas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Cefaclor																	
Cefadroxil																	
Cefazolina																	
Cefepime																	
Cefixima																	
Cefonicid																	
Cefotaxima																	
Cefoxitina																	
Cefpodoxima																	
Cefprozil																	
Ceftazidima																	
Ceftibuteno																	
Ceftizoxima																	
Ceftriaxone																	
Cefuroxima																	
Cefalexina																	
Cefalotina																	
Cefapirina																	
Cefradina																	
Loracarbef																	
Cloranfenicol																	
Cloranfenicol																	
Glicopeptídeos																	
Vancomicina																	

Continua

Tabela 1 Reações cutâneas adversas a antibióticos (continuação)

Lincosamidas	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Clindamicina																	
Lincomicina																	
Macrolídeos	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Azitromicina																	
Claritromicina																	
Diritromicina																	
Eritromicina																	
Monobacterianos	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Aztreonam																	
Nitroimidazólicos	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Metronidazol																	
Sulfona	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Dapsona																	
Lipopeptídeo	E	U	EM	DSL	EFM	LEID	F	V	PEGA	DRESS	SSJ/ NET	PB	P	O	L	PP	EN
Daptomicina																	

Adaptado de Litt⁵.

DRESS: reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; DSL : reação doença do soro-like; E: exantema; EFM: erupção fixa medicamentosa; EM: eritema multiforme; EN: eritema nodoso; F: fotossensibilidade; L: reação líquenoide a drogas; LEID: lúpus eritematoso induzido por drogas; O: onicólise; P: pigmentação; PB: penfigoide bolhoso; PEGA: pustulose exantemática generalizada aguda; PP: pseudoporfiria; SSJ/NET: síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica; U: urticária; V: vasculites.

Urticária

A urticária pode ser causada por drogas em 10% dos casos, principalmente penicilinas, sulfonamidas, aspirina e anti-inflamatórios não esteroides^{1,5,6}. Muitos antibióticos, além das penicilinas e sulfonamidas, podem desencadear essa reação, como a ciprofloxacina, algumas cefalosporinas, tetraciclina e aminoglicosídeos (Tabela 1). Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes alérgicos à penicilina também são alérgicos a cefalosporinas⁹, portanto em história de hipersensibilidade à penicilina, as cefalosporinas devem ser evitadas¹⁰.

Os pacientes desenvolvem edema, prurido, pápulas e placas eritematosas minutos a dias após exposição a certos agentes e geralmente têm duração menor que 24 horas. Pode estar associada a angioedema e anafilaxia.

A urticária geralmente é autolimitada. Mais de 80% das urticárias se resolvem em 2 semanas e mais de 95% em 3 meses¹¹. É recomendado o uso de medicamentos anti-histamínicos orais para controle da dermatose. Epinefrina subcutânea é usada a cada 10 a 20 minutos em caso de urticária severa e angioedema¹.

Eritema multiforme

A maioria dos eritemas multiformes são causados por vírus herpes simples, mas também são reportados por múltiplas drogas, incluindo diversos antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, tetraciclina, macrolídeos e aminoglicosídeos⁵ (Tabela 1).

O eritema multiforme é uma erupção cutânea e mucosa caracterizada por placas eritematosas em alvo bem delimitadas e com presença de vesículas no centro. Geralmente aparece 2 a 14 dias após exposição aos agentes citados. As lesões acometem preferencialmente palmas, plantas, dorso das mãos, dorso dos pés e faces extensoras das extremidades⁵. O acometimento mucoso ocorre em 25 a 30% dos casos e é preferencialmente limitado à cavidade oral⁶.

O diagnóstico diferencial inclui: doenças bolhosas imunes, picada por artrópodes, erupção fixa medicamentosa, vasculites, urticária e sífilis secundária.

A maioria dos casos regride em 2 a 3 semanas e o suporte clínico e a suspensão do antibiótico causador já são suficientes. Aciclovir profilático

pode ser utilizado por 6 a 12 semanas em casos de pacientes com história de infecções herpéticas de repetição¹². Existem relatos de que a prednisona pode aumentar a frequência dos episódios⁶. Em casos de crises recidivantes de eritema multiforme, podem ser utilizadas dapsona¹³, talidomida¹⁴ ou ciclosporina¹⁵.

Reação doença do soro-like (símile)

Reação doença do soro-like é definida por erupção urticariforme ou morbiliforme, febre e artralgia presentes 1 a 3 semanas após o início da medicação. Não há acometimento mucoso e as articulações mais comumente afetadas são punhos, joelhos e tornozelos. Tipicamente, as lesões cutâneas iniciam com eritema na porção lateral dos dedos das mãos e posteriormente uma erupção mais disseminada, a qual frequentemente é morbiliforme. As lesões são fixas e podem se tornar purpúricas. Diferentemente da doença do soro verdadeira, esta reação não é associada com complexos imunes, vasculites, lesões renais ou hipocomplementemia¹⁶.

Cefalosporina, penicilina, minociclina e sulfonamidas são os principais antibióticos causadores, sendo o cefaclor o mais comum^{5,6}. O reativo metabólito do cefaclor gerado durante o seu metabolismo pode ligar-se com as proteínas do tecido, resultando na reação doença do soro-like¹⁷. O risco de reação cruzada do cefaclor com outros betalactâmicos é baixo, e outras cefalosporinas são geralmente toleradas¹⁸.

O diagnóstico é clínico e alguns pacientes podem ter eosinofilia. O diagnóstico diferencial inclui exantemas virais, exantemas às drogas, artrite reumatoide, urticária, vasculite, sinovite pós-viral, vasculite por drogas e urticária.

O tratamento inclui interrupção da medicação e o uso de anti-histamínicos orais e corticosteroides tópicos para controle do prurido. Se os sintomas forem severos, pode ser administrada prednisona 1-2 mg/kg/dia por um período curto¹⁹.

Erupção fixa medicamentosa

A erupção fixa medicamentosa pode aparecer 1 a 2 semanas após exposição a certos antibióticos e manifesta-se como placas hiperpigmentadas ou

eritematosas bem delimitadas. Pode acometer qualquer região, porém geralmente afeta face, lábios, nádegas, genitálias, mãos e parte superior do tronco.

Esta reação é comumente causada por sulfonamidas, tetraciclinas e ampicilinas entre os antibióticos²⁰ (Tabela 1), porém outros grupos medicamentosos também podem ser responsáveis, como analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes e anticoncepcionais^{1,5,6}. Sulfonamidas são as principais em crianças⁶. Existem descrições da reação após uso de ciprofloxacina²¹, claritromicina²² e rifampicina²³.

O diagnóstico é clínico, porém se necessário o *patch test* ou a biópsia podem auxiliar¹. Os diagnósticos diferenciais incluem eritema multiforme, penfigoide bolhoso, eritema discrômico persistente e celulite.

É necessária suspensão do antibiótico envolvido e, em casos de prurido, corticosteroides tópicos podem ser utilizados. Podem ocorrer hiperpigmentação ou hipopigmentação pós-inflamatórias que geralmente regridem com o tempo.

Lúpus eritematoso induzido por drogas

Muitas drogas podem estar envolvidas nesse tipo de erupção. Entre os antibióticos, os mais reportados são sulfonamidas e tetraciclinas, sendo a minociclina a principal^{5,16,24,25} (Tabela 1). A isoniazida, um antituberculostático, também é descrita⁴.

Esta reação é caracterizada por febre, mialgias, serosites e artralgias. Raramente ocorre envolvimento renal ou neurológico. A reação pode aparecer dias a anos após o início da medicação²⁴, mas geralmente após 10 meses do uso contínuo⁴. A maioria dos pacientes apresentam FAN e anticorpo anti-histona positivo com complemento sérico normal e anticorpo anti-DNA negativo¹⁶. O anticorpo anti-histona está presente em 95% dos casos, mas também pode estar presente em 50 a 80% dos pacientes com lúpus eritematoso idiopático²⁵. Pacientes com lúpus eritematoso induzido pela minociclina algumas vezes podem apresentar p-ANCA positivo^{16,25}. Muitos casos de lúpus eritematoso induzido pela minociclina têm sido relatados em mulheres jovens que iniciam tratamento para acne por aproximadamente 2 anos²⁵.

Os diagnósticos diferenciais incluem tinea do corpo, eritema anular centrífugo, sarcoidose, sífilis, dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite de contato, rosácea, erupção fototóxica e outras doenças do tecido conectivo.

A medicação causadora deve ser interrompida imediatamente e a resolução dos sintomas ocorre meses depois, entretanto o FAN pode permanecer positivo por 6 a 12 meses²⁵. A proteção solar deve ser orientada, anti-inflamatórios não esteroides podem ser empregados em casos de dores musculares e a prednisona é usada por período curto de acordo com a intensidade dos sintomas³.

Fotossensibilidade

Reações de fotossensibilidade envolvem principalmente medicamentos e podem ser fototóxicas ou fotoalérgicas. Reação fototóxica a droga é a mais comum e ocorre algumas horas após a exposição solar, ligada principalmente à UVA. Reação fotoalérgica não é dose-dependente e geralmente aparece 48 a 72 horas após a exposição, principalmente ligada à UVB, mas também à UVA.

Dentre os antibióticos, os principais envolvidos são tetraciclina e quinolonas (Tabela 1). A tetraciclina é a principal droga responsável por reação fototóxica entre todas as possíveis drogas^{1,5}. A fototoxicidade é mais comum com demeclociclina e doxiciclina e pode se associar à onicólise^{7,26,27}.

Entre as quinolonas, o potencial de fotossensibilidade em ordem decrescente é: fleroxacin > lomefloxacin > perfloxacin > ciprofloxacin > enoxacin > norfloxacin > ofloxacin²⁸. Doses noturnas podem minimizar essa fotossensibilidade²⁶. As sulfonamidas também são descritas como antibióticos causadores de fotossensibilidade⁵.

Os diagnósticos diferenciais incluem: queimaduras solares, porfiria cutânea tarda, pseudoporfiria, doença do tecido conectivo, dermatite de contato e doenças bolhosas.

O tratamento inclui interrupção da medicação, proteção solar e hidratação. Pode ser administrado anti-histamínico oral para o controle do prurido.

Vasculites

Vasculites induzidas por drogas apresentam-se na pele principalmente como pápulas purpúricas acrais (face, mamas, extremidades e orelhas), mas também como nódulos purpúricos e até gangrenas digitais e elas podem acometer articulações, aparelho gastrointestinal, renal, coração e cérebro.

Dentre os antibióticos, os mais comumente envolvidos são a ampicilina e as sulfonamidas^{1,5} (Tabela 1). A minociclina é descrita em vasculites induzidas por drogas associada ao ANCA positivo, e em menor número, a cefatoxima^{29,30}. Algumas penicilinas já foram associadas a casos de púrpura de Henoch-Schonlein e já foram observadas vasculites simulando poliarterite nodosa em pacientes em uso de sulfonamidas e sulfametoxazol⁴.

A vasculite induzida por minociclina associada ao ANCA apresenta livedo racemoso e/ou nódulos subcutâneos nas extremidades associados a febre e artralgia. A maioria dos pacientes apresenta p-ANCA positivo ou anticorpo anti-mieloperoxidase. Os doentes em geral não apresentam anticorpo anti-histona, diferentemente do lúpus induzido por drogas³¹. A minociclina é conhecida por induzir reações imunes, como doença do soro-like, lúpus induzido por droga, hepatite autoimune, pneumonite eosinofílica e vasculite³⁰. A maioria dos casos de vasculite induzida pela minociclina ocorre após um longo tempo de uso da droga (> 2 anos), principalmente em doentes em tratamento para acne. Essa associação deve ser lembrada particularmente nas vasculites em mulheres jovens que utilizam a droga e exibem manifestações clínicas autoimunes^{30,31}.

O diagnóstico é geralmente confirmado após a biópsia e a medicação deve ser suspensa. Corticosteroides orais e tópicos muitas vezes são necessários para o tratamento.

Os diagnósticos diferenciais incluem outras causas de vasculites, doenças do tecido conjuntivo, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa e púrpura de Henoch-Schonlein.

Pustulose exantemática generalizada aguda

A pustulose exantemática generalizada aguda é uma doença rara com incidência aproximada de 1 a 5 casos em um milhão por ano¹. Os antibióticos são as drogas mais associadas com esta reação, e entre eles os mais descritos são penicilinas, outros antibióticos betalactâmicos, tetraciclina, sulfonamidas, macrolídeos, quinolonas e clindamicinas^{1,5,6} (Tabela 1).

A doença é caracterizada por eritrodermia que ocorre geralmente 1 a 14 dias após a exposição à droga e apresenta centenas de pústulas não foliculares estéreis agrupadas. Apresenta na maioria dos casos febre e prurido associado e pode acometer mucosa.

Realizada suspeita clínica, a biópsia confirma o diagnóstico. Neutrofilia $> 7.000/\text{cm}^3$ e eosinofilia estão presentes em um terço dos casos³².

Os diagnósticos diferenciais principais nesses casos são miliária, psoríase pustulosa, pustulose subcórnea e foliculites.

O tratamento inclui suspensão do antibiótico causador e suporte clínico. Corticosteroides orais e tópicos e anti-histamínicos orais podem ser prescritos. Etanercept³³, infliximab³⁴ e ciclosporina³⁵ têm sido usados em reações severas.

Síndrome de hipersensibilidade (DRESS – reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos)

DRESS é caracterizada por uma erupção morbiliforme que pode progredir para dermatite esfoliativa com sintomas viscerais, incluindo linfadenopatia, hepatite, miocardite, pericardite, pneumonite e nefrite³². Laboratorialmente é comum apresentar aumento de transaminases, eosinofilia $> 1.500/\text{mm}^3$ e linfocitose atípica³⁶. A erupção geralmente inicia na face, nas extremidades superiores e no tronco superior, e posteriormente acomete extremidades inferiores. A erupção é maculo-papulosa e posteriormente torna-se infiltrada e com determinado endurecimento. O edema de face, com acentuação periorbitária, constitui um alerta ao diagnóstico⁴.

A erupção cutânea é variável e a reação inicia 1 a 8 semanas após a exposição à droga. Dentre os antibióticos, os mais comumente envolvidos são minociclina, dapsona e sulfonamidas^{1,5,6}, porém é causada por diversos outros (Tabela 1).

Um exemplo de DRESS é a síndrome sulfônica que ocorre após 3 a 6 semanas do início do tratamento com sulfona e se caracteriza por combinações de lesões dermatológicas variadas, astenia, febre, mal-estar, linfadenopatia, leucopenia ou leucocitose com eosinofilia, anemia hemolítica, esplenomegalia e hepatite. Ocorre nos pacientes que apresentam acetilação lenta²⁸.

Os diagnósticos diferenciais principais são outras reações a drogas, infecção, linfoma, leucemia e síndrome hipereosinofílica.

O suporte clínico e a interrupção da medicação são a principal conduta. Alguns sintomas podem persistir por semanas. É importante a realização de hemograma completo, transaminases hepáticas, função renal e tireoidiana. O hormônio estimulador da tireoide (TSH) deve ser acompanhado até 3 meses

após a erupção devido à possibilidade de tireoidite autoimune¹⁶. Corticosteroides sistêmicos são administrados em casos de manifestações sistêmicas³².

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)

A SSJ e a NET são erupções cutâneas graves caracterizadas por descolamento epidérmico extenso e envolvimento de mucosas, abordadas detalhadamente no Capítulo 2 da Seção 3. Estas duas reações cutâneas severas podem ser causadas por diversos antibióticos, sendo os mais descritos as sulfonamidas, tetraciclina e dapsona^{1,5,6} (Tabela 1). Esses pacientes podem apresentar eritrodermia, lesões em alvo, erosões e bolhas associadas ao acometimento erosivo de dois sítios mucosos. As lesões geralmente se iniciam na face e na porção superior do tronco e depois acometem outras áreas. Sintomas sistêmicos como febre, faringite, mialgia, cefaleia, diarreia e tosse são comuns.

Os diagnósticos diferenciais principais são eritema multiforme, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso bolhoso e pênfigo vulgar.

A hidratação, o suporte nutricional, os cuidados com a pele e a suspensão do antibiótico suspeito são as medidas mais importantes³². Avaliação oftalmológica é indicada para tratamento de possível envolvimento oftalmológico. O uso de corticoides sistêmicos é controverso, uma vez que pode aumentar o risco de infecção³⁷. Alguns estudos mostram boa resposta com ciclosporina³⁸, plasmáfereze³⁹ e imunoglobulina endovenosa⁴⁰. O uso de imunoglobulina endovenosa 3 g/kg por 3 a 5 dias tem sido recomendado⁴¹.

Penfigoide bolhoso

No penfigoide bolhoso medicamentoso bolhas tensas surgem em pele previamente normal. As lesões costumam ocorrer em abdome, antebraços e coxas, mas o acometimento pode ser generalizado. Os antibióticos mais comumente envolvidos são sulfassalazinas e penicilinas^{1,5}, porém é descrita a reação com ciprofloxacina, sulfonamidas, vancomicina e dapsona⁵. Dos betalactâmicos, a ceftazidima é descrita⁵.

Os diagnósticos diferenciais são dermatose por IgA linear, dermatite herpetiforme, eritema multiforme, urticária, epidermólise bolhosa adquiri-

da, penfigoide cicatricial, bulose diabética, lúpus eritematoso bolhoso e reações bolhosas a drogas.

O tratamento é similar ao tratamento do penfigoide bolhoso idiopático. Após suspensão da medicação, podem ser administrados corticosteroide sistêmico, micofenolato de mofetil ou azatioprina¹⁶.

Pênfigo induzido por drogas

Os medicamentos mais comumente implicados são aqueles que contêm um grupo sulfidril (medicamentos tióis), tais como penicilamina e captopril, mas outros medicamentos não tióis podem estar envolvidos. Dentre os antibióticos, os mais descritos são as penicilinas, cefalosporinas e rifampicina (Tabela 1).

As manifestações clínicas mais comuns são semelhantes ao pênfigo foliáceo e mais raramente ao pênfigo vulgar. A remissão completa da doença, uma vez suspenso o medicamento suspeito, ocorre em 15% dos casos no grupo de medicamentos não tióis, como os antibióticos.

Pigmentação

A pigmentação a drogas acontece devido a hiperpigmentação pós-inflamatória, síntese de melanina ou depósito de melanina induzida por certos medicamentos e acomete pele, cabelos e unhas⁵. Pode ocorrer também a pigmentação de esclera, conjuntiva, tireoide, leito ungueal, mucosa oral, dente e cartilagem auricular¹.

A tetraciclina causa uma coloração acastanhada nos dentes, na região próxima à gengiva, enquanto a minociclina causa uma coloração esverdeada na parte central dos dentes^{1,5}. A tetraciclina também pode ocasionar pigmentação negro-azulada das unhas, cicatrizes, esclera e língua^{26,27}.

A minociclina induz três tipos de pigmentações cutâneas: tipo I (pigmentação azulada em cicatrizes antigas), tipo II (pigmentação azul-acinzentada bilateralmente em regiões pré-tibiais) e tipo III (pigmentação acastanhada generalizada em áreas fotoexpostas)¹. As reações tipos I e II podem aparecer meses a anos após o tratamento. Na histologia, a pigmentação tipos I e III apresenta pigmento acastanhado dérmico positivo para ferro e melanina. A pigmentação tipo II apresenta apenas melanina epidérmica e dérmica⁴². A

perfloxacin também tem sido reportada por ocasionar uma pigmentação azulada nos membros inferiores similar à discromia pela minociclina (tipo II), mas que revela partículas de ferro dentro do citoplasma de macrófagos dérmicos⁴³. O uso prolongado de minociclina também pode resultar em hipocromia⁴. A hiperpigmentação geralmente aparece tardiamente, depois de doses totais maiores que 50 g, mas pode ocorrer após ingestão de doses baixas⁴⁴.

A clofazimina também causa pigmentação cutânea^{1,5}. O seu efeito adverso mais comum é a coloração laranja-acastanhada da pele, que ocorre entre 2 e 4 semanas após o início da terapêutica e tem caráter reversível. Ela ocorre pelo depósito direto da droga, além da hipermelanose induzida (nas lesões específicas da hanseníase). Há resolução espontânea poucos meses após a interrupção da terapia.

Os diagnósticos diferenciais incluem condições endocrinológicas, ocronose exógena ou distúrbios da pigmentação.

O antibiótico suspeito deve ser suspenso. A hiperpigmentação cutânea após a minociclina regride com o tempo, porém a pigmentação dentária é permanente. Lasers *Q-switched* podem ser usados como tentativa de melhorar a hiperpigmentação¹.

Onicólise

Onicólise é um efeito colateral comum causado por diversas drogas, porém a droga mais comumente relatada é a tetraciclina^{1,5,6}. Penicilinas, sulfametoxazol e quinolonas também são antibióticos descritos⁵ (Tabela 1).

Os diagnósticos diferenciais são infecções fúngicas e bacterianas, trauma, psoríase, eczema, manifestações de doenças sistêmicas e onicólises congênitas.

Para regressão do quadro deve-se suspender a medicação, evitar traumas e realizar proteção solar.

Erupção liquenoide a drogas

Muitas drogas estão envolvidas com esse tipo de reação, entretanto entre os antibióticos os mais comumente descritos são as tetraciclina^{1,5,6}. Existem também casos descritos dessa erupção após uso de estreptomicina, dapsona⁵ e drogas antituberculosas (etambutol, isoniazida, estreptomicina, cicloserina)⁴.

A erupção liquenoide a drogas aparece semanas a anos após o início do uso da medicação (hipersensibilidade retardada) e se manifesta como pápulas poligonais, violáceas, pruriginosas e simétricas, às vezes eczematosas. As lesões acometem principalmente tronco e extremidades e, ocasionalmente, a mucosa oral.

O diagnóstico é clínico, mas a biópsia pode ser feita para confirmação. A presença de eosinofilia e paraqueratose é mais característica da erupção liquenoide a drogas⁴². Os diagnósticos diferenciais são pitíriase rósea, psoríase, escabiose, sífilis e eczema.

O tratamento principal é a interrupção do uso da droga associada, uso de corticosteroide oral, tópico ou intralesional, anti-histamínicos orais e fototerapia⁴⁵. As lesões podem demorar meses a anos para regredir após a interrupção do antibiótico.

Pseudoporfria

Pseudoporfria é uma erupção vesicobolhosa em áreas fotoexpostas, principalmente em mãos e face, com fragilidade cutânea característica e ocasionada, entre outras causas, por drogas. Entre os antibióticos, os mais destacados são as tetraciclinas e a dapsona, mas também há descrição com amoxicilina, ciprofloxacina e cefepime⁵ (Tabela 1). Nesse acometimento, as porfirinas séricas e urinárias encontram-se normais.

Os diagnósticos diferenciais importantes são: porfria cutânea tarda, epidermólise bolhosa adquirida, porfria eritropoiética e lúpus eritematoso bolhoso.

Eritema nodoso

O eritema nodoso é caracterizado como nódulos subcutâneos bilaterais, eritematosos e dolorosos, sem ulceração, geralmente em pernas de mulheres jovens. O paciente pode apresentar febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Existem diversas causas, entre elas as drogas. Entre os antibióticos, as penicilinas, sulfonamidas e dapsonas são as principais responsáveis pelo eritema nodoso^{1,5} (Tabela 1).

Devem ser afastadas outras causas de eritema nodoso, entre elas eritema nodoso hansênico, eritema nodoso tuberculoide, sarcoidose, infecção bacteriana estreptocócica e coccidiose, malignidades, gestação e outras drogas, como anticoncepcionais.

O antibiótico suspeito deve ser suspenso e para o tratamento dos sintomas pode ser necessário usar corticosteroides tópicos ou sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides. Alguns autores consideram o uso de iodeto de potássio⁴⁶. O eritema nodoso após uso de antibióticos geralmente regride em 3 a 6 semanas sem atrofia ou cicatrizes.

Pseudolinfomas

Pseudolinfomas cutâneos são processos que simulam linfomas cutâneos malignos T ou B clinicamente, histologicamente ou ambos, mas apresentam comportamento biológico benigno e não possuem critérios diagnósticos para linfoma maligno.

Embora muitos processos pseudolinfomatosos tenham origem desconhecida, vários estímulos podem induzir ao pseudolinfoma cutâneo: drogas, infecções, agentes estranhos, fotossensibilidade. As drogas mais comumente associadas a essa dermatose são os anticonvulsivantes, porém alguns antibióticos já foram descritos, como dapsona, cefixima, nitrofurantoína e penicilina⁴⁷.

Síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet, também denominada dermatose neutrofílica febril, é caracterizada por uma variedade de sintomas, achados clínicos e histológicos. Os principais são febre, neutrofilia, lesões cutâneas pápulo-nodulares dolorosas com coloração eritemato-violácea em extremidades superiores, face e pescoço, infiltrado neutrofílico difuso na derme e resposta rápida à terapia com corticosteroides⁴⁸.

A patogênese dessa síndrome permanece desconhecida. A associação com infecções, doença autoimune, neoplasias e medicações sugere uma reação de hipersensibilidade. Entre os antibióticos, os mais implicados são sulfametoxazol-trimetoprim, nitrofurantoína, minociclina e ofloxacina⁴⁸.

Alguns grupos de antibióticos apresentam peculiaridades em relação aos seus efeitos adversos (Tabela 2). Reações de hipersensibilidade, principalmente o exantema e a urticária, são os efeitos adversos mais comuns das penicilinas⁴⁹, com incidência reportada entre 0,7 e 10%, seja da forma leve

Tabela 2 Efeitos adversos cutâneos comuns e incomuns a antibióticos

Classe de ATB	Efeitos adversos comuns	Efeitos adversos incomuns
Penicilinas	Exantema e urticária	DRESS SSJ PEGA Vasculite Angioedema Anafilaxia Doença do soro-like
Cefalosporinas	Exantema e urticária	DRESS SSJ PEGA Vasculite Angioedema Anafilaxia Doença do soro-like
Tetraciclinas	Hiperpigmentação da pele e das unhas Hiperpigmentação dentária	Fotossensibilidade (dociciclina) Foto-onicólise Erupção fixa medicamentosa Doença do soro-like NET SSJ
Fluoroquinolonas		Exantema Fotossensibilidade
Sulfametozaxol – trimetoprim	Exantema Fotossensibilidade Glossite e estomatite (raras – reações graves são mais comuns em pacientes com AIDS)	SSJ NET Vasculite Urticária Erupção pustulosa Síndrome de Sweet Reação de hipersensibilidade grave
Lincosamidas (clindamicina)	Exantema Urticária	Eritema multiforme SSJ NET
Macrolídeos		SSJ

Adaptado de Wolff⁴⁴.

ou grave. A hipersensibilidade à penicilina é mais reportada pelos próprios pacientes, embora 2 a 4% das verdadeiras reações alérgicas sejam potencialmente fatais⁴⁴.

Se a alergia à penicilina for incerta e se o tratamento à base de penicilina for necessário, testes cutâneos podem ser feitos para detectar hipersensibilidade do tipo I, seguidos de teste intradérmico se os resultados forem negativos. Resultados negativos para os testes podem ser seguidos por dosagem oral supervisionada. Pacientes com resultados positivos para os testes cutâneos podem submeter-se à dessensibilização quando um betalactâmico precisa ser usado⁴⁴.

Mais de 20% dos pacientes que são alérgicos às penicilinas têm reação cruzada com as cefalosporinas, com a maioria das reações ocorrendo em pacientes que usam cefalosporinas de primeira e segunda gerações⁵⁰.

O anel betalactâmico em comum é responsável pela reatividade cruzada e as cadeias laterais são responsáveis pela reação de hipersensibilidade. Portanto, as cefalosporinas e penicilinas com cadeias laterais similares apresentam mais provavelmente reações de hipersensibilidade cruzadas. Cefoxitina, cefamandole, cefaloram, cefalotina e cefaloridina têm cadeias laterais estruturalmente similares às das penicilinas, enquanto cefaloclor, cefalexina, cefprozil, cefradina e cefadroxil têm cadeias laterais similares às da amoxicilina ou ampicilina⁴⁴.

Pacientes que referem alergia à penicilina e apresentam resultado negativo no teste cutâneo não apresentam risco de reações alérgicas maiores aos betalactâmicos do que a população em geral.

A vancomicina pode ocasionar a chamada “síndrome do homem vermelho”, provavelmente pela hiperosmolaridade induzida por infusão rápida. Essa ruborização difusa é possivelmente causada pela liberação de histamina e pode ser evitada, em grande parte, por meio de pré-tratamento com anti-histamínico e taxa de infusão lenta²⁸. O eritema se inicia na área genital, no tronco ou na cabeça e progressivamente generaliza-se. O eritema é brilhante no início e, posteriormente, cede lugar a um processo descamativo⁴.

Os antituberculosstáticos induzem algumas vezes reações acneiformes com raridade de comedões e presença de lesões monomórficas inflamatórias de aparecimento súbito em áreas não habitualmente atingidas na acne vulgar⁴.

A clofazimina pode provocar reação tecidual ictiosiforme⁴, além da hiperpigmentação já descrita.

Referências bibliográficas

1. James WD, Berger TG, Elston DM. Contact dermatitis and drug eruptions. *Andrews' diseases of the skin*. 11a ed. China: Elsevier; 2011. p. 88-137.
2. Silveiras MRC, Abbade LPF, Lavezzo M, Gonçalves TM, Abbade JF. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *An Bras Dermatol*. 2008;83(3):227-32.
3. Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatologic Ther*. 2012;25:12-22.
4. Vasconcellos C, Criado RFJ, Criado PR. In: Belda Jr W, Chiacchio ND, Criado PR, ed. *Traçado de dermatologia*. São Paulo: Editora Atheneu; 2010. p. 583-666.
5. Litt JZ. *Pocketbook of drug eruptions and interactions*. 15th ed. New York: Pathenon; 2009.
6. Paller AS, Mancini AJ. The hypersensitivity syndromes. *Hurwitz clinical pediatric dermatology*. 4a ed. China: Elsevier; 2011. p. 454-82.
7. Sunderkotter C, Herrmann M, Jappe U. Antimicrobial therapy in dermatology. *JDDG*. 2006;4:10-27.
8. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A et al. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infections mononucleosis: demonstration of drug specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol*. 2002;147:1166-70.
9. Levine BB. Antigenicity and cross reactivity of penicillins and cephalosporins. *J Infect Dis*. 1973;128:364-6.
10. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Cross reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004;59:1153-60.
11. Nichols KM, Cook-Bolden FE. Allergic skin disease: major highlights and recent advances. *Med Clin North Am*. 2009;93:1211-4.
12. Weston WL, Morelli JG. Herpes simplex virus-associated erythema multiforme in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(10):1014-6.
13. Mahendran R, Grant GW, Morris PG. Dapsone responsive persistent erythema multiforme. *Dermatology*. 2000;3:281-2.
14. Chen CW, Tsai TF, Chen YF, et al. Persistent erythema multiforme treated with thalidomide. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):123-7.
15. Bakis S, Zagarella S. Intermittent oral cyclosporine for recurrent herpes simplex-associated erythema multiforme. *Australas J Dermatol*. 2005;46(1):18-20.
16. Knowles S, Shear N. Cutaneous drug reactions with systemic features. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive dermatologic therapy*. 2ª ed. China: Elsevier; 2007. p. 978-88.
17. Kearns G, Wheeler J, Childress S, et al. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr*. 1994;125:805-11.
18. Reynolds R. Cefaclor and serum sickness-like reaction. *JAMA*. 1996;276:950-1.

19. Knowles SR, Shapiro I, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet*. 2000;356:1587-1.
20. Breathnach SM. Drug reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*. 8th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2010. p. 3765-944.
21. Dhar S, Sharma VK. Fixed drug eruption due to ciprofloxacin. *Br J Dermatol*. 1996;134:56-8.
22. Hamamoto Y, Ohumura A, Kinoshita E, Muto M. Fixed drug eruption due to clarithromycin. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:48-9.
23. Goel A, Balachandran C. Bullous necrotizing fixed drug eruption with hepatites due to rifampicin. *Ind J Lepr*. 2001;73:159-62.
24. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 2004;22:157-66.
25. Knowles S, Shapiro L, Shear N. Serious adverse reactions induced by minocycline: a report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1996;132:934-9.
26. Sawaya ME. Systemic drugs for infectious diseases. In: Wolverton SE (ed.). *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 2nd ed. London: Elsevier; 2007. p. 28-54.
27. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 34th ed. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc; 2004.
28. Tamler C, Azulay DR. Antibióticos e demais antimicrobianos. In: Belda Jr W, Chiacchio ND, Criado PR (ed.). *Tratado de dermatologia*. São Paulo: Editora Atheneu; 2010. p. 2607-35.
29. Fiorentino DF. Cutaneous vasculites. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:311-40.
30. Criado PR, Brandt HRC, Sotto MN. Vasculites. In: Belda Jr W, Chiacchio ND, Criado PR (ed.). *Tratado de dermatologia*. São Paulo: Editora Atheneu; 2010. p.277-323.
31. Schaffer JV, Davidson DM, McNiff JM, Bologna JL. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody-positive cutaneous polyarteritis nodosa associated with minocycline therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:198-206.
32. Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatol Clin*. 2001;19(4):697-709.
33. Gencoglan G, Tosun M, Aktepe F. The molecular mechanisms of etanercept, an anti-tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein, in the treatment of acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(4):241-5.
34. Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, et al. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumor necrosis factor alpha antibody infliximab: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):71-9.
35. Di Lernia VD, Grenzi L, Guareschi E. Rapid clearing of acute generalized exanthematous pustulosis after administration of cyclosporine. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):757-9.
36. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561-72.
37. Wolf R, Orion E, Marcos B, et al. Life threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol*. 2005;23:171-81.
38. Arevalo J, Lorente J, Gonzalez-Herrada C, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporine A. *J Trauma*. 2000;48(3):473-8.
39. Haidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K, et al. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 1997;36:218-21.
40. Prins C, Kerdel F, Padilla R, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol*. 2003;139:26-32.

41. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, et al. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:398-400.
42. Rapini RP. *Practical dermatopathology.* China: Elsevier; 2005.
43. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med.* 1991;324:284-94.
44. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick – Tratado de dermatologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011.
45. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am.* 2010;94:727-42.
46. Horio T, Danno K, Okamoto H, et al. Potassium iodide in erythema nodosum and other erythematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:77-81.
47. Libonati SPT, Sanchez Jr JA, Etto LY, Eris APM, Brandt HRC, Inaoka RJ, et al. Linfomas, leucemias e pseudolinfomas. In: Belda Jr W, Chiacchio ND, Criado PR (eds.). *Tratado de dermatologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 2010. p.2023-102.
48. Cohen PR, Kurrock R. Sweet's syndrome revisited; a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42:761-78.
49. Thethi AK, Van Dellen RG. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:445.
50. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 Aug;24(3):463-76.

Efeitos adversos dos preenchedores

Meire Brasil Parada

Nilceo Schwery Michalany

João Paulo Junqueira Magalhães Afonso

Introdução

A busca pelo retardo do envelhecimento tem sido constante e crescente, levando ao surgimento de um novo nicho mercadológico para as indústrias da área da saúde, bem como para os médicos, que desenvolveram produtos e técnicas capazes de atender parte dos anseios estéticos dos pacientes. Entre esses produtos e técnicas, está o preenchimento, que tem o objetivo de restaurar um sulco ou uma ruga, fazer volumização ou estimulação colagênica. Esse procedimento está sujeito a complicações e efeitos adversos, que poderão ser classificados em precoces (muitas vezes esperados) ou tardios (geralmente inesperados). Hoje, existem diversos tipos de preenchedores que podem ser classificados em temporários, semipermanentes e permanentes. Cada preenchedor possui características físico-químicas, propriedades, melhores indicações e contraindicações; porém, nenhum deles está totalmente livre do risco de apresentar complicações e efeitos adversos.¹⁻²⁵

Embora seja tema controverso, os autores deste capítulo consideram os preenchedores permanentes como mais suscetíveis a complicações tardias, uma vez que permanecerão definitivamente no tecido. Essas complicações são de difícil manejo, pois com os preenchedores temporários, quando há complicações, o próprio tempo poderá resolvê-las, à medida que o produto vai sofrendo degradação, o que não ocorre com os preenchedores permanentes.

O ácido hialurônico é, em nosso meio, o preenchedor temporário mais utilizado na prática clínica. Embora tenha uma incidência de complicações menor em relação aos demais preenchedores, seu amplo uso produz um número significativo de complicações que devemos estar preparados para prevenir e tratar.

Classificação

Os efeitos adversos dos preenchedores podem ser classificados de várias formas:

- A.** Relacionados ao tempo de aplicação:
 - 1.** Imediatos (< 14 dias após a aplicação).
 - 2.** Tardios (> 14 dias após a aplicação).
- B.** Relacionados ao procedimento: eventos potencialmente esperados (“efeitos colaterais”).
- C.** Relacionados ao produto (“efeitos adversos”).
- D.** Relacionados à técnica de aplicação (“complicações”).

Os efeitos adversos imediatos são aqueles inerentes ao procedimento, são geralmente esperados e limitam-se ao período agudo ou imediato.

Os efeitos adversos e as complicações tardias deverão ser analisados sob os seguintes aspectos:

- 1.** Impacto clínico.
- 2.** Relevância estética.

Isso porque, como veremos mais adiante, o manejo desses eventos implicará desde apenas conduta expectante até conduta cirúrgica, devendo, por isso, ser muito bem ponderados esses aspectos para que se opte pela melhor conduta em cada caso específico (individualização terapêutica).

Apresentação clínica dos efeitos colaterais imediatos ou precoces

As alterações imediatas e esperadas (efeitos colaterais) após ou durante um procedimento de preenchimento geralmente são:

- 1.** Eritema.
- 2.** Edema.
- 3.** Dor ou sensibilidade.
- 4.** Equimose.
- 5.** Prurido.

O aparecimento desses efeitos varia de acordo com o paciente e o aplicador. Estima-se que ocorram em cerca de 80% das aplicações.

Esses efeitos colaterais dependem tanto da reatividade do paciente, de medicações que esteja tomando (p. ex., anticoagulantes), do número de puncturas e do local de aplicação, do produto utilizado, quanto da técnica do aplicador. O importante nesse tipo de alterações consiste em esclarecer o paciente previamente sobre a possibilidade de ocorrência, bem como sobre seu caráter transitório e manejável. A resolução espontânea desses sintomas pode levar de 5 a 10 dias.

Apresentação clínica das complicações e efeitos adversos precoces

Infecção

Após a aplicação de preenchedores, já nos primeiros dias existe a possibilidade de se detectar infecções secundárias ao procedimento. Podem ser desencadeadas por vírus (infecção herpética) ou por bactérias. As infecções bacterianas apresentam-se como endurações cutâneas com eritema, dor ou prurido que podem evoluir com flutuação e até sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, astenia, leucocitose, vômitos e perda ponderal.

Hipersensibilidade (alergia)

A hipersensibilidade aos preenchedores é imprevisível, exceto quando se utiliza preenchedores de origem animal, como os de colágeno, para os quais se deve fazer pré-testes diagnósticos de quadros alérgicos. Já com os de origem não animal não há a indicação de pré-testes e os quadros alérgicos podem ocorrer como idiosincrasias. Caracterizam-se por simples sinais flogísticos com eritema, edema, calor e dor locais, além de prurido, sem sinais sugestivos de infecção, como pus ou nódulos com flutuação, passando por angioedemas e chegando até quadros anafiláticos.

Irregularidades causadas por má distribuição do produto

Tanto na fase aguda quanto na crônica podemos verificar irregularidades à palpação ou visíveis, causadas pela distribuição irregular do preen-

chedor. Na fase aguda, entretanto, esse problema pode estar relacionado à técnica inadequada ou à falta de aderência do paciente aos cuidados pós-procedimento, como, por exemplo, não massagear o local da aplicação ou fazer exercícios físicos vigorosos no dia da aplicação.

Discromias

A maioria das discromias ocorre devido ao posicionamento inadequado do preenchedor, quando aplicado muito superficialmente, em nível epidérmico ou da derme superficial, permitindo dessa forma sua visualização. Também podem ser causadas por persistência de eritema e equimoses (hemossiderose), bem como podem evoluir para hiperdiscromias pós-inflamatórias.

Necrose tecidual causada por oclusão vascular

Essa é uma das complicações mais graves e preocupantes que podem ocorrer na fase aguda, após ou durante a aplicação de preenchedores.

Já houve relatos de amaurose irreversível secundária a oclusão vascular por preenchedores.

O sítio de aplicação de maior risco é a região da glabella que, na opinião dos autores, não deve ser alvo de preenchedores, exceto os muito superficiais e em pequena quantidade.

Outras zonas de perigo são a região da artéria angular (próxima à abertura piriforme) e a região da artéria temporal.

A aplicação de preenchedores em áreas próximas de vasos de médio calibre que irrigam a face leva ao risco de aplicação peri (com compressão externa) ou intravascular, de forma a causar suboclusão ou oclusão total da vasculatura.

Em caso de oclusão arterial, pode-se notar imediatamente após a aplicação um empalidecimento desenhando uma área topográfica da irrigação do vaso acometido, acompanhado ou não por dor intensa, a depender da composição do preenchedor (se contém ou não lidocaína), seguido de um tom violáceo da pele. No caso de oclusão venosa, o início do quadro será mais lento, evoluirá para o tom violáceo e com dor menos intensa. Caso não seja notada, a oclusão vascular evoluirá com um eritema reticular, às vezes purpúrico, seguido de necrose da área acometida em cerca de 3 a 5 dias.

Apresentação clínica das complicações e efeitos adversos tardios

Cicatriz hipertrófica

Pacientes que já têm tendência à cicatrização hipertrófica podem eventualmente desenvolver esse tipo de processo cicatricial após aplicação de preenchedores. A maioria dos casos descritos está relacionada à injeção em nível inadequado, mas já foi relatado surgimento de cicatriz hipertrófica mesmo com o preenchedor utilizado no plano adequado.

Edema intermitente

O edema intermitente pode ocorrer meses a anos após a aplicação do preenchedor e está geralmente relacionado ao consumo de bebidas alcoólicas, à exposição solar, a exercícios físicos vigorosos e episódios de vasodilatação.

Discromia

Alterações da coloração da pele podem ocorrer devido à presença do preenchedor em camada mais superficial que a habitual. Diferentes comprimentos de ondas de luz são refletidos e dispersos de forma diferente por substâncias presentes no tecido. A essa propriedade chamamos “efeito Tyndal”. Como exemplo, sabemos que na pele os comprimentos de onda vermelhos penetram mais profundamente que os azuis. Assim, a presença de um preenchedor em camadas muito superficiais pode levar a uma discromia devido à mudança da reflectância daquele tecido (coloração azulada na área do implante).

Migração

Pode ocorrer com qualquer preenchedor, mas é mais frequente com preenchedores permanentes. A migração de um preenchedor pode se apresentar clinicamente como nódulos simulando doenças granulomatosas ou neoplásicas. O silicone é o produto mais suscetível a essa complicação e, embora seja proibido em nosso meio, muitas vezes podemos nos deparar com pacientes com complicações decorrentes de seu uso ilegal ou com pacientes que fizeram uso desse produto há muitos anos. Migrações para sítios distan-

tes não são incomuns, como, por exemplo, das nádegas para toda a extensão dos membros inferiores.

Nódulos

Os nódulos podem ser decorrentes de diversos fatores, como aqueles imediatos após a injeção, aqueles devidos à sobrecorreção ou má distribuição do produto, ou aqueles devidos a reações alérgicas ao preenchedor, que podem ser precoces ou tardios. Há ainda os nódulos decorrentes de infecções, que podem ser únicos ou múltiplos.

Os nódulos podem ser ainda dérmicos ou subcutâneos e podem ser ou não clinicamente visíveis, porém são palpáveis. A avaliação da significância clínica e estética desses casos será o parâmetro para a necessidade ou não de tratamento (Figura 1).

Granulomas de corpo estranho

Os granulomas podem ser clinicamente classificados como nódulos, se nenhum estudo anatomopatológico for realizado. O estudo anatomopatológico será necessário para esclarecimento diagnóstico e planejamento terapêutico. Em muitos casos, o resultado é compatível com o granuloma de corpo estranho, sem ser encontrado nenhum indício de infecção ou hi-



Figura 1 Formação de nódulo pós-aplicação de polimetilmetacrilato (PMMA).

persensibilidade. Detalhes da histopatologia desse tipo de complicação serão abordados em capítulo específico sobre o tema.

O risco de formação de granuloma de corpo estranho não pode ser previsto e pode ocorrer meses a anos após o uso de um preenchedor. Podem ser fatores desencadeantes as infecções sistêmicas ou localizadas.

Infecção

A infecção pode também aflorar clinicamente sob a forma de nódulos, que serão diferentes neste caso, dotados de dor, calor, eritema, edema e flutuação. Irregularidades, cordões fibrosos inflamatórios e múltiplos nódulos são algumas variantes de quadros possíveis.

Como o procedimento de preenchimento envolve puncturas na pele e introdução de material no interior dos tecidos, o risco de infecção é grande, caso não se tomem medidas de antissepsia e todos os cuidados para que o procedimento seja o mais estéril possível.

Devemos lembrar que cada vez mais, devido à falta de regulamentação e fiscalização em nosso país, este procedimento vem sendo realizado por médicos sem o devido treinamento e preparo ou até mesmo por não médicos. Inevitavelmente, as chances de nos depararmos com esse tipo de complicação se tornam maiores.

As bactérias mais usualmente envolvidas são *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, porém infecções que se iniciam mais de duas semanas após o procedimento são altamente sugestivas de agentes infecciosos atípicos, como micobacterioses.

Bactérias sapróbias podem encontrar microambiente favorável à sua multiplicação no gel formado pelo preenchedor, pois este limita o acesso de células inflamatórias de defesa (neutrófilos, macrófagos, linfócitos) e permite simultaneamente a passagem de nutrientes para o metabolismo bacteriano.

Sobre estes géis pode-se ainda encontrar a formação dos chamados biofilmes bacterianos, que são complexos ecossistemas bacterianos formados por colônias de bactérias agregadas e aderidas sobre uma superfície. Essa disposição em colônias permite uma maior resistência bacteriana, dificultando muito o tratamento.

Quadros mais intensos podem ocorrer, inclusive com sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, astenia, leucocitose, vômitos e perda ponderal.

Lipoatrofia após preenchedores

Reação rara (idiossincrásica) ocorrida após uso de preenchedores na qual o paciente apresenta lipoatrofia em grau semelhante ao dos pacientes em uso de terapia antirretroviral para HIV.

Reações de hipersensibilidade

Essas reações caracterizam-se por eritema, edema, calor e dor, sem, no entanto, haver evidência de infecção. São mais frequentes na fase precoce após aplicação do preenchedor, mas eventualmente podem se iniciar mais tardiamente. Atualmente são mais raras devido à maior biocompatibilidade das classes de preenchedores mais utilizados, mas já foi uma reação bem mais frequente durante o predomínio do uso de colágeno bovino e humano, assim como dos ácidos hialurônicos de origem animal (crista do galo).

Como os ácidos hialurônicos atuais são derivados de tecnologia industrial que emprega a fermentação bacteriana estreptocócica, reações de hipersensibilidade local ainda podem ocorrer devido ao possível alto nível proteico nos preenchedores.

Complicações em sítio específico: dorso de mãos

Os preenchedores para rejuvenescimento do dorso das mãos têm sido muito utilizados atualmente. Como todo procedimento, não está livre de complicações.

Publicação recente de revisão sobre este sítio específico compilou como complicações tardias mais frequentes: edema permanente não aliviado por terapias clássicas, formigamento e parestesia e formação de granuloma de corpo estranho (Figura 2).

Tratamento

Primeiro: prevenção

Os médicos devem prevenir complicações com preenchedores selecionando corretamente os pacientes aptos para esse tratamento.



Figura 2 Granuloma de corpo estranho em área de preenchimento com hidroxiapatita de cálcio.



Figura 3 Preenchimento de dorso de mão com PMMA que resultou em aspecto de “almofada”.

Se um paciente deseja tratar sulcos pela primeira vez, mas não está seguro sobre o procedimento, deve optar por preenchedores temporários. Se o paciente já realizou preenchimentos temporários com bons resultados e não deseja mais repetir o tratamento periodicamente, somente então se deve pensar na possibilidade de preenchedores mais perenes, como hidroxiapatita de cálcio e PMMA.

Ainda sobre a seleção dos pacientes, o médico deve investigar ativamente se o paciente tem tendência a cicatrizes inestéticas como as hipertróficas e queloideanas e investigar afecções autoimunes e granulomatosas, prin-

principalmente doenças do colágeno e sarcoidose, que, caso presentes, podem levar à contraindicação do procedimento, embora não seja formal ou absoluta.

Investigar o histórico de procedimentos já realizados pelo paciente é de suma importância, porque, embora ainda seja controverso, alguns autores sugerem que aplicações de preenchedores diferentes sobre áreas tratadas anteriormente com preenchedores permanentes podem desencadear reações e efeitos adversos imunes, além de infecções sobre as partículas dos preenchedores permanentes.

Deve-se colher informações sobre medicações de uso diário e de uso esporádico, pois o uso de medicações que tenham efeitos anticoagulantes pode influenciar na formação de equimoses e hematomas durante a aplicação. A suspensão ou não desses medicamentos antes do procedimento deve ser avaliada conforme a indicação e necessidade da medicação em uso.

Antes do preenchimento ainda é importante explicar claramente ao paciente o procedimento, os efeitos esperados, os efeitos inesperados colaterais e adversos, a duração, avaliar as expectativas do paciente e, após esses passos, obter a assinatura do paciente no termo de consentimento livre e esclarecido.

Uso da técnica correta – dicas para evitar complicações:

1. A visualização da cor acinzentada da agulha sob a pele é um alerta de que o posicionamento da agulha está muito superficial, devendo ser reposicionada em maior profundidade. Exceção se faz quando se tratam cicatrizes de acne.
2. A injeção intramuscular é igualmente contraindicada por ser um plano com alto risco para formação de protuberâncias e irregularidades desencadeadas pela migração do preenchedor quando da contratura do músculo injetado.
3. Injeções submucosas em lábios podem também desencadear irregularidades e protuberâncias inestéticas ou incômodas para o paciente, quando realizadas muito superficialmente.
4. Deve ter cuidado especial a aplicação de preenchedores em áreas de pele muito fina, como as pálpebras. O uso de preenchedores para tentar corrigir linhas finas nessa região pode levar erroneamente à aplicação muito superficial, com visualização de irregularidades da superfície cutânea pela presença do preenchedor em camada dérmica inadequada. A esse

respeito, gostaríamos de salientar que produtos específicos para esse tipo de aplicação em linhas finas têm sido lançados no mercado. Esses produtos têm como finalidade fazer um “reforço” na derme, podendo não possuir reticulação (“*crosslinking*”) ou possuir em menor grau, sendo menos viscosos e mais rapidamente absorvidos. Não são, por isso, chamados de preenchedores propriamente ditos, mas de “hidratantes cutâneos” e estimuladores de colágeno.

5. A correção de sulcos pode necessitar de mais de uma sessão de aplicação para atingir o efeito final desejado. Não exagerar na correção na primeira sessão é a melhor prevenção para a sobrecorreção. Nunca esquecer da frase “menos é mais”, que nesse caso representa o cuidado de atentar para a quantidade de produto aplicado. Lembrar que o paciente precisará retornar para uma reavaliação e esse retorno pode e deve ser a oportunidade para complementações do tratamento. Deve-se lembrar também que o paciente não tem conhecimento técnico suficiente para saber quais os locais e a quantidade de produto que deve ser injetado para se obter um resultado esteticamente satisfatório. Por isso, o médico deve resistir à insistência que alguns pacientes têm de pedir “mais um pouco”. Essa insistência deve alertar também para a possibilidade do transtorno dismórfico corporal que, pelo viés de seleção, é relativamente frequente nos consultórios dermatológicos e de cirurgia plástica.
6. Orientações pós-aplicação são importantes. Embora não seja comprovado, o uso de compressas frias e não geladas ou congeladas é frequentemente indicado para evitar edema, eritema e equimoses pós-procedimento. Evidências recentes podem contraindicar as compressas frias, devendo ser substituídas por compressas quentes no caso de sinais de isquemia/oclusão vascular. O massageamento também é geralmente contraindicado, mas pode ser necessário no caso de sinais de isquemia/oclusão vascular e má distribuição do produto. Exercícios físicos intensos e exagero na contratura muscular próxima ao sítio de aplicação do preenchedor nos primeiros 3 dias após a aplicação podem levar a migrações e irregularidades de distribuição do produto.
7. Testes cutâneos prévios: são utilizados para os preenchedores à base de colágeno de origem animal. Esses testes consistem na injeção intradérmica de 0,1 mL do produto na face volar do antebraço com leitura após 48-72

horas. Alguns autores recomendam um segundo teste após 2 semanas com base na possibilidade do desenvolvimento de resposta imune após a primeira exposição (semelhante à fase de indução da dermatite de contato alérgica). Esses testes são dispensados quando se trata de colágeno de origem humana. Produtos à base de colágeno não estão disponíveis em nosso país.

8. O PLLA, quando diluído em maior volume com maior tempo entre a reconstituição e a aplicação (36-48 h ao invés de 12-24 h), e quando aplicado no subcutâneo ao invés de derme reticular seguido de massagem após aplicação, demonstrou eficácia em diminuir a incidência de nódulos não visíveis, porém palpáveis.
9. Evitando infecções: lavar as mãos antes de iniciar o procedimento, remover toda a maquiagem ou outros tópicos antes do procedimento, limpar os locais de aplicação com antissépticos antes do início da aplicação, tomar os devidos cuidados de antisepsia e selecionar a agulha ou cânula adequada para realizar o procedimento. Isso evitará infecções e formação de biofilmes no produto aplicado.
10. Os biofilmes são comumente presentes em placas bacterianas dentárias. Por isso, aplicações intraorais de preenchedores têm risco aumentado para complicações infecciosas e devem ser evitadas. Além disso, deve-se evitar o massageamento com parte dos dedos das mãos por dentro e parte dos dedos por fora da cavidade oral para melhor distribuição do preenchedor. Essa manobra contamina as luvas, e por esse motivo deve ser feita somente no final do procedimento, não devendo as luvas entrar em contato novamente com os orifícios de entrada da agulha por onde foram feitas as aplicações, ou então deve-se realizar a troca das luvas após essa manobra.
11. Nunca aplicar o preenchedor sobre áreas com infecção ativa, como acne, herpes simples ou impetigo, evitar aplicação em pacientes que passaram por cirurgias odontológicas recentes, evitar aplicações sobre implantes prévios de outro material, assim como a aplicação intraoral, como citado no tópico anterior.
12. Para a prevenção de oclusões vasculares, algumas medidas podem ser tomadas:
 - ♦ Aspirar com a seringa antes de injetar.
 - ♦ Colocar pequenos volumes em áreas de alto risco ou não aplicar nessas áreas.

- ♦ Injetar em planos mais superficiais, utilizando produtos indicados para cada plano.

Cuidados pós-procedimento

A comumente utilizada compressa fria ou gelada não apresenta evidência alguma de prevenção de complicações precoces ou tardias como edema, eritema ou equimose. No entanto, oferece conforto ao paciente, sendo esse o motivo de sua aceitabilidade como cuidado pós-procedimento.

Já as compressas quentes são formalmente indicadas quando há evidências de oclusão vascular, na tentativa de se obter vasodilatação térmica e restabelecimento do fluxo sanguíneo.

Tratamento dos efeitos colaterais imediatos

Muitas vezes a observação e os cuidados locais serão mais que suficientes para a resolução de eritema, edema, equimose, dor e sensibilidade locais após o procedimento. Se necessário, como descrito, pode-se empregar as compressas frias (num primeiro momento) ou compressas quentes (num segundo momento).

O eritema persistente pode ser tratado com corticosteroides ou luz intensa pulsada.

As compressas frias podem ser úteis para o conforto do paciente no caso de dor. O emprego de arnica e bromelina antes e após o procedimento já foi descrito como útil, embora não haja estudos comprovando.

No caso de equimoses, a compressão precoce pode ser útil.

A recente introdução de cânulas de finos calibres também mostra-se promissora na prevenção dos eventos descritos acima.

Tratamento dos efeitos adversos imediatos

Tratamento da infecção

No caso de infecção herpética deve-se iniciar o antiviral oral (aciclovir, valaciclovir, penciclovir) imediatamente, com ciclo completo e dose plena.

No caso de infecções bacterianas agudas pode-se tratar empiricamente com antimicrobianos cujo espectro combata bactérias da biota cutânea. Caso não haja melhora, uma investigação mais profunda, como a citada nas complicações infecciosas tardias, deve ser feita.

Tratamento da hipersensibilidade

De acordo com a gravidade da hipersensibilidade, podem ser empregados anti-histamínicos e corticosteroides.

Tratamento das irregularidades causadas por má distribuição do produto

No caso das irregularidades imediatas, o aplicador pode tentar uma massagem mais vigorosa modelando e distribuindo melhor o produto, o que funcionará somente nas primeiras horas após a aplicação. Outra opção é a remoção de quantidades localizadas de produto através de puncturas com agulha sobre o local afetado.

Em caso de uso de ácido hialurônico, o emprego da hialuronidase pode ser tentado.

Tratamento da oclusão vascular/necrose

Assim que se detectar um sinal precoce de oclusão vascular, deve-se suspender imediatamente o procedimento. No caso de estarem sendo utilizadas compressas frias, estas devem ser imediatamente suspensas e trocadas por compressas quentes para promover a vasodilatação.

Uma massagem rápida, em movimentos circulares e vigorosa, porém não compressiva, deve ser feita no local.

A aplicação de derivados da nitroglicerina tópicos é indicada e pode ser de grande ajuda. Os pacientes devem ser alertados de que essa medicação pode desencadear cefaleia e até hipotensão em pacientes suscetíveis.

No caso do produto utilizado ser o ácido hialurônico, o uso de hialuronidase está indicado para a tentativa de remoção da causa da oclusão vascular.

A heparina de baixo peso molecular também pode ser utilizada como modalidade de tratamento para oclusões vasculares embólicas, assim como o ácido acetilsalicílico.

Terapia com oxigênio hiperbárico pode ser empregada quando disponível.

Seguimento em curtíssimo prazo deve ser feito para detectar precocemente a formação de escara por necrose e, no caso de apresentar-se, tratá-la adequadamente com debridamento cuidadoso e curativos diários para tentar evitar cicatrizes.

Caso se forme uma cicatriz, esta deverá ser tratada no tempo correto para sua minimização, que será em média após 3 meses, para que possa se formar nova circulação colateral adequada.

Tratamento das complicações tardias

Tratamento da cicatriz hipertrófica

O tratamento da cicatriz hipertrófica deverá ser feito nos mesmos moldes do tratamento de cicatrizes hipertróficas pós-cirúrgicas ou traumáticas, isto é, o emprego de injeções intralesionais de corticosteroides para gerar atrofia com o objetivo de melhorar o resultado estético deve ser tentado.

Tratamento do edema intermitente

O edema intermitente deverá ocorrer somente nas “crises”, podendo ser utilizados os corticosteroides ou tacrolimus tópicos.

Tratamento das discromias

O efeito Tyndal será tratado de acordo com o preenchedor utilizado. No caso dos ácidos hialurônicos, tanto pode ser resolvido com massagem intenso, como pode ser necessário o emprego da hialuronidase (enzima que degrada o ácido hialurônico). Pontos brancos visíveis após uso da hidroxiapatita de cálcio poderão ser resolvidos com pequena incisão e retirada da lesão, pois trata-se da visibilidade do próprio produto por transparência. Preenchedores permanentes terão manejo mais complicado, podendo ser necessária a retirada cirúrgica do produto aplicado.

As hiper Cromias pós-inflamatórias poderão ser manejadas com tópicos à base de hidroquinona e outros clareadores. Já as hipocromias são de mais difícil tratamento. Pode-se tentar o clareamento da pele ao redor para

diminuir o contraste e o uso de laser e *peelings* químicos, na maioria das vezes com pobres resultados.

Remoção de preenchedores que migraram ou que estão mal posicionados ou correção de hipercorreções

Os nódulos podem ser tratados com massagens vigorosas para melhor reposicionamento quando se formam no período recente pós-aplicação do preenchedor. Os nódulos tardios responderão menos a essa técnica, pois já estarão integrados ou “encapsulados” ao tecido.

Numa minoria das vezes os preenchedores podem ser removidos quando estão causando efeitos inestéticos por deslocamento, mal posicionamento ou sobrecorreção. Isso pode ocorrer, mesmo que tardiamente, quando, por motivos não muito bem esclarecidos, não houve a integração ou encapsulamento de toda a substância preenchedora pelo tecido biológico. A extração da substância após uma incisão com lâmina de bisturi número 11 e leve expressão com dois cotonetes ou digitopressão pode ser resolutive (Figura 4).

Outra opção é o uso da hialuronidase quando o produto usado é o ácido hialurônico. Embora as doses corretas ainda não tenham sido bem estabelecidas, essa enzima tem se mostrado capaz de corrigir efeitos inestéticos. Além de ser de muita utilidade em eventos vasoclusivos agudos, também pode ser aplicada em períodos tardios para as complicações em questão (Figura 5).

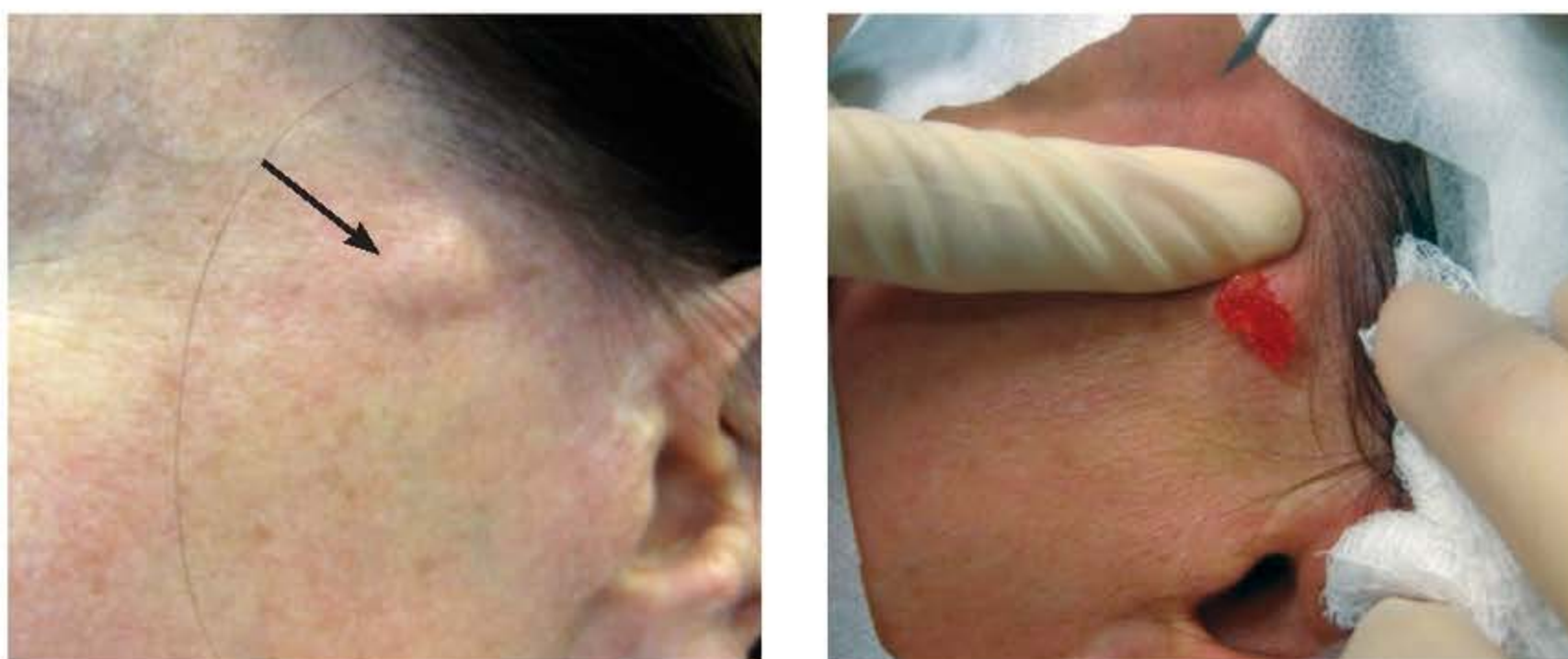


Figura 4 Nódulo por migração de ácido hialurônico que foi removido através de uma incisão (com agulha Nokor) e retirada do conteúdo. Observou-se à palpação que o produto não havia sido “encapsulado”.

Uso da hialuronidase

A hialuronidase, hialozima ou hialuronoglucosaminidase é uma enzima facilitadora da difusão de líquidos injetáveis extraída de testículos bovinos. O termo *hialuronidase* também é utilizado para caracterizar duas enzimas diferentes, que atuam em pontos diversos da molécula de ácido hialurônico, que são a hialuronoglicuronosidase e a hialuronatoliase.

A hialuronidase age despolimerizando reversivelmente o ácido hialurônico existente no cimento ao redor das células do tecido conjuntivo, reduzindo temporariamente a viscosidade desse tecido e tornando-o mais permeável à difusão de líquidos. Com base nesse mecanismo de ação, a hialuronidase passou a ser utilizada para promover a degradação do ácido hialurônico injetado, nos casos de complicações e/ou reações adversas, como forma de tratamento, com decorrente melhora. No Brasil, temos a Hyalozima® 2.000 UTR (Apsen), que, após diluída no solvente que acompanha o produto, apresenta 400 UTR por 1 mL.

O preparo deve ser feito da seguinte forma: misturar todo o conteúdo do diluente (5 mL) no frasco-ampola que contém o pó liófilo. Após completar a dissolução, aspirar o conteúdo e aplicar a mínima dose possível na área em que se deseja degradar o ácido hialurônico. Repetir a aplicação, se necessário, 10 a 15 dias depois. A sobra deve ser totalmente descartada, não devendo ser guardada e aplicada em hipótese alguma. É questionável a necessidade e utilidade do teste cutâneo, por seu poder alergênico.



Figura 5 Aplicação de hialuronidase em sobrecorreção de rugas supralabiais com ácido hialurônico.

Tratamento dos granulomas de corpo estranho

Os granulomas de corpo estranho que tiverem impacto clínico ou estético poderão ser tratados com sucesso com o uso de corticosteroides intralesionais ou sistêmicos, sendo essa classe de medicamentos a primeira escolha nesses casos. Essas medicações podem ter como efeito colateral a atrofia e telangectasias.

Outras opções terapêuticas já relatadas na literatura são: minociclina, 5-fluorouracil, hidroxicloroquina, bleomicina, isotretinoína, alopurinol, azatioprina, imiquimod e tacrolimus. Para granulomas únicos e circunscritos, a excisão cirúrgica também pode ser uma opção.

Já foi descrita a aplicação de laser, sendo utilizados os comprimentos de onda de pulsos longos de 532 nm e 1.064 nm para pequenos granulomas não inflamatórios e grandes granulomas inflamatórios, respectivamente. Os efeitos desses lasers são diminuição de telangectasias e neovascularização e diminuição de volume e rigidez dos nódulos.

Já foi relatado o uso de etanercept para controle de reação granulomatosa por silicone.

Tratamento da infecção

Geralmente, ciclos curtos de antibióticos que tipicamente têm cobertura para bactérias associadas a infecções de pele e subcutâneo são suficientes para resolver essas complicações (por exemplo, cefalosporinas como a cefalexina). Contudo, quando a suspeita for de um agente atípico, deve-se tentar, sempre que possível, identificá-lo por meio de cultura para melhor guiar a escolha dos antimicrobianos. Nesses casos, muitas vezes será necessária uma cobertura de mais amplo espectro, sendo usadas associações de vários antimicrobianos simultaneamente (por exemplo, macrolídeos como a claritromicina, quinolonas como o ciprofloxacino e tetraciclina como a minociclina).

Contraindicações pós-uso de preenchedores permanentes

Existem relatos de pacientes com reações adversas inflamatórias intensas anos após a aplicação de preenchedores definitivos, quando esses pacientes se expuseram a terapias com uso de interferon. Sugeriu-se assim que pacientes com

esses tipos de preenchedores teriam contraindicação ao uso de interferon. Contudo, é de bom senso ponderar que, muitas vezes, o uso do interferon pode ser imprescindível para o tratamento de patologias mais graves. Por isso, essa contraindicação deve ser relativa, pesando-se o risco/benefício do uso do interferon.

Outra recomendação é que pacientes com preenchedores permanentes sempre devem receber antibioticoterapia sistêmica quando forem acometidos por qualquer infecção por um período de 10 anos após a aplicação, com o intuito de prevenir reações imunológicas tardias cruzadas.

Tratamento das reações de hipersensibilidade

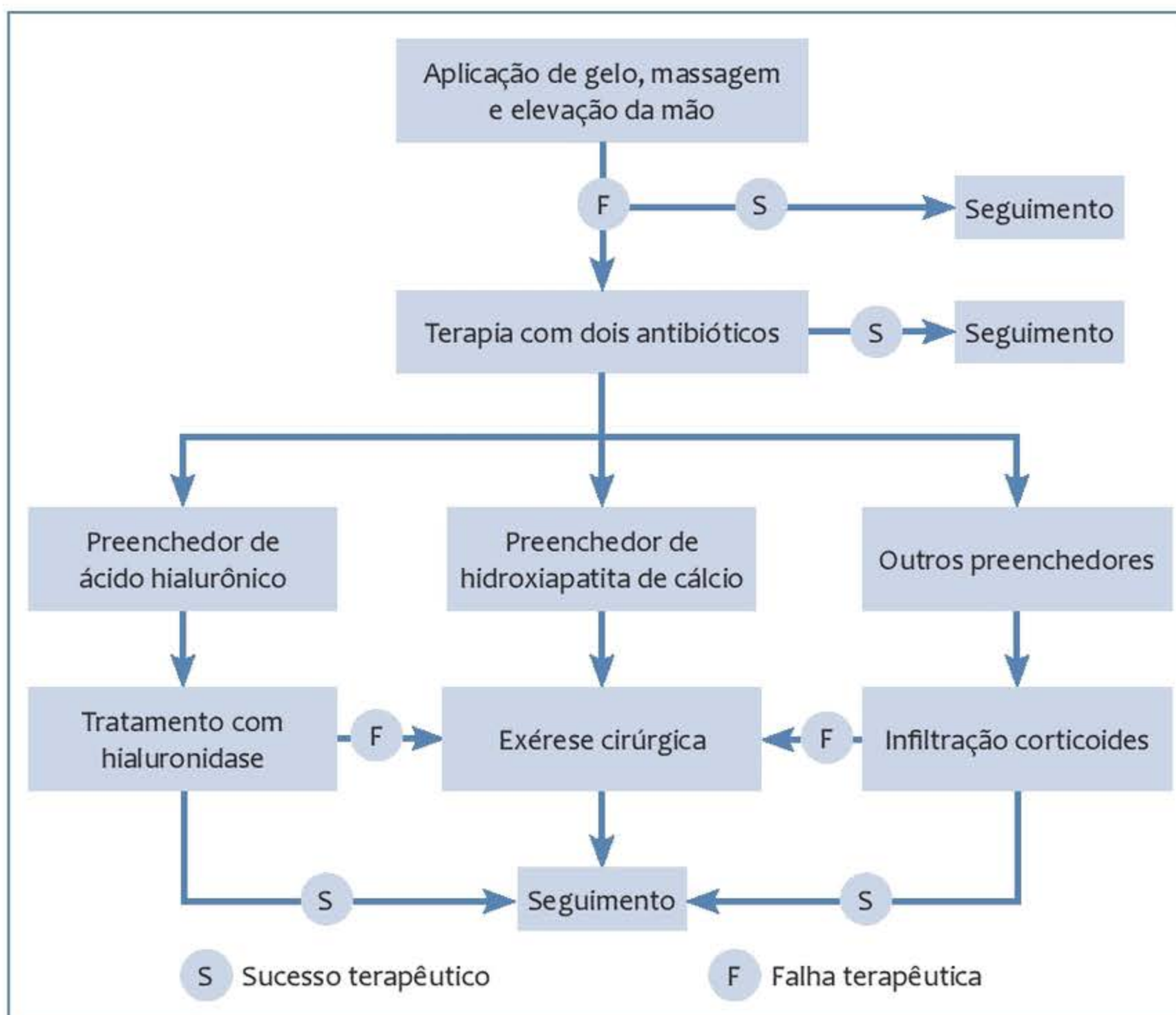
As reações de hipersensibilidade podem ser manejadas tanto com conduta expectante, caso sejam leves e de pouca repercussão, como com uso de medicações como corticosteroides tópicos, intralesionais ou até mesmo sistêmicos, além de tacrolimus tópico. A hialuronidase raramente precisará ser utilizada nesses casos, mesmo porque devemos lembrar que essa medicação, por ser de origem heteróloga em nosso meio, tem risco relativo de desencadear reações alérgicas. Já existe uma hialuronidase recombinante humana cujo potencial de reações alérgicas é bem menor.

Tratamento das complicações de preenchedores no dorso das mãos

Park TH et al.¹⁹ sugeriram um algoritmo para o tratamento desse tipo de complicações (Algoritmo 1). As complicações não contempladas devem seguir tratamento como os descritos anteriormente.

Aspectos histológicos das reações adversas aos preenchedores

Os achados histopatológicos permitem identificar especificamente o agente utilizado no preenchimento cutâneo. Isso se faz necessário porque somente o exame histopatológico pode identificar precisamente qual o preenchedor envolvido e determinar qual o tipo de reação inflamatória, otimizando, dessa forma, o tratamento.



Algoritmo 1 Manejo das complicações após injeções de preenchedores para rejuvenescimento das mãos. Adaptado de Park TH et al.¹⁹

Em casos litigiosos, a avaliação histopatológica tem sido utilizada como prova para identificação do produto usado. Isso pode ser feito porque cada preenchedor tem uma característica histopatológica própria. A importância dessas particularidades também está nos casos em que diferentes preenchedores foram injetados no mesmo local, ou quando os pacientes não foram corretamente informados sobre qual o preenchedor foi utilizado no procedimento.

Ácido hialurônico (AH)

Dois tipos de reação adversa ao AH podem ser observadas: reação de hipersensibilidade e reação do tipo corpo estranho.

Os casos de reação de hipersensibilidade são muito menos frequentes do que os de corpo estranho e caracterizam-se por um infiltrado inflamatório difuso de toda a derme representado por linfócitos e plasmócitos, tendo de permeio grande número de leucócitos eosinófilos (Figura 6). Nesses casos, o gel de ácido hialurônico não é mais observado nem com o auxílio de colorações especiais como alcian blue ou ferro coloidal. O diagnóstico dessa reação somente pode ser realizado com a informação clínica da aplicação prévia do preenchedor na área biopsiada.

Nos casos de reação granulomatosa do tipo corpo estranho, que é a mais frequente, observa-se na derme um grande número de células gigantes multinucleadas circundando grande quantidade de material extracelular amorfo e basofílico que corresponde ao gel de AH injetado (Figura 7). Pequena quantidade desse material pode ser visto no citoplasma das células gigantes. Em alguns casos, grande número de leucócitos eosinófilos pode ser observado em meio às células gigantes. O gel de AH é fortemente corado pelo alcian blue e também pelo ferro coloidal.

Ácido hialurônico + dextranômero

Denso infiltrado inflamatório granulomatoso do tipo corpo estranho, ora nodular, ora difuso, é observado na derme com grande número de células

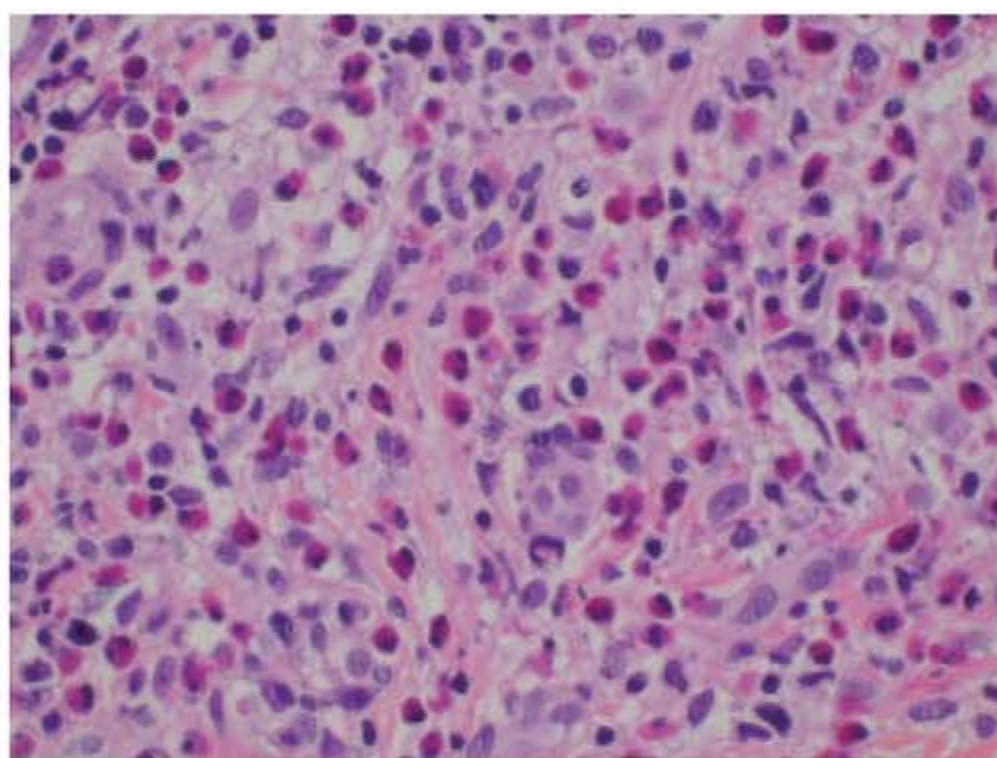


Figura 6 Reação tecidual de hipersensibilidade ao preenchimento com ácido hialurônico. Presença de infiltrado inflamatório difuso em toda a derme representada por linfócitos e plasmócitos, tendo de permeio grande número de leucócitos eosinófilos.

gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho envolvendo ou contendo no citoplasma partículas esféricas de cor azul-magenta, correspondendo às micropartículas de dextranômero, em meio a grande número de leucócitos eosinófilos, macrófagos e pequeno número de leucócitos neutrófilos (Figura 8).

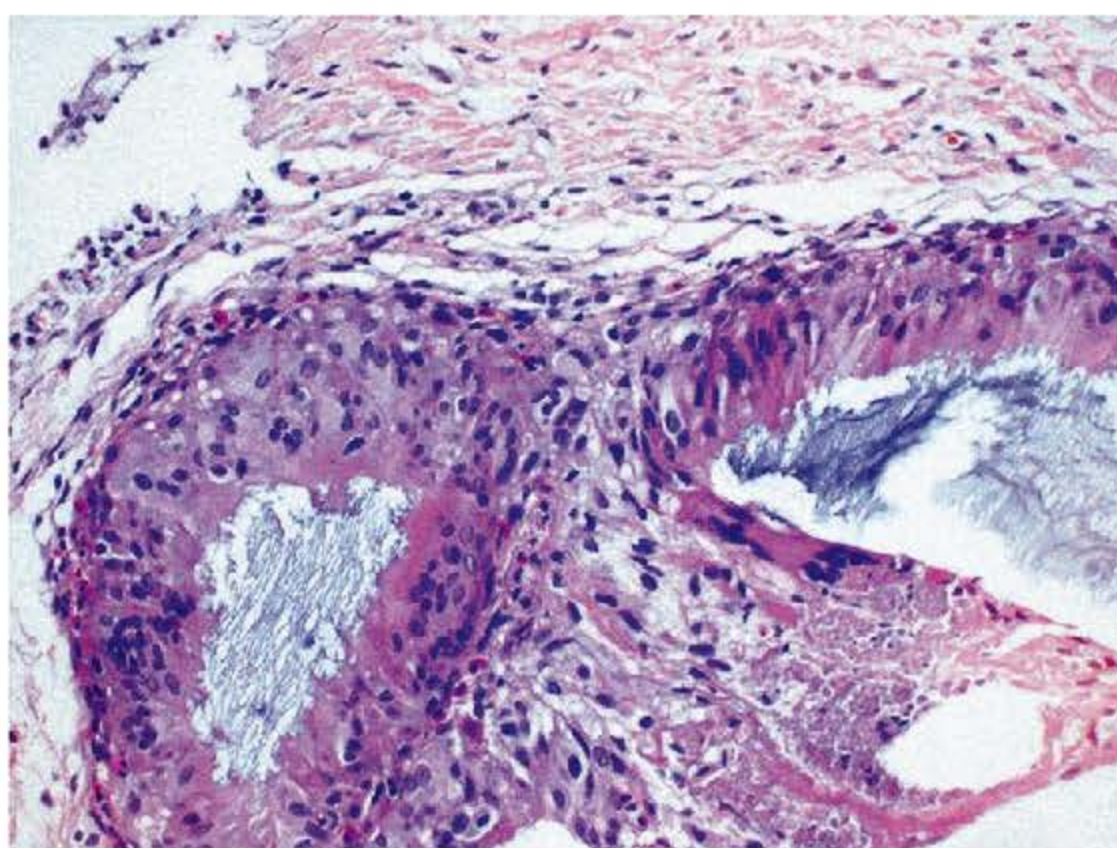


Figura 7 Reação tecidual do tipo corpo estranho ao preenchimento com ácido hialurônico. Na derme, um grande número de células gigantes multinucleadas circundando grande quantidade de material extracelular amorfo e basofílico que corresponde ao gel de ácido hialurônico (material basófilo).

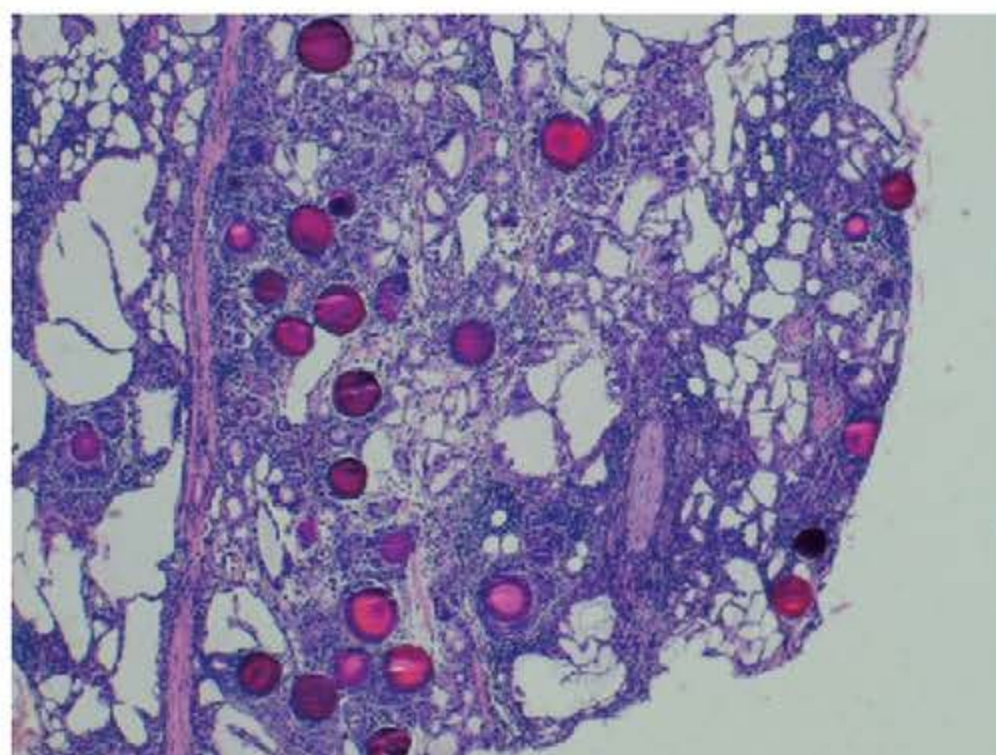


Figura 8 Reação tecidual ao preenchimento com ácido hialurônico com dextranômero. Observa-se um denso infiltrado inflamatório granulomatoso do tipo corpo estranho, ora nodular, ora difuso, na derme e também na hipoderme, com grande número de células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho envolvendo ou contendo no citoplasma partículas esféricas de cor azul-magenta, as quais correspondem às micropartículas de dextranômero.

Hidroxiapatita de cálcio

O nódulo é constituído por grande número de células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho envolvendo ou fagocitando microesferas de material castanho-azulado e refringente com os caracteres de hidroxiapatita de cálcio, tendo de permeio macrófagos e proliferação de fibroblastos e, sobretudo, fibras colágenas delgadas (Figura 9).

Polimetilmetacrilato (Metacril®)

Denso infiltrado inflamatório, ora nodular, ora difuso é observado na derme e na hipoderme e constituído por granuloma do tipo corpo estranho representado por células gigantes multinucleadas contendo no citoplasma espaços císticos regulares de vários tamanhos, alguns contendo microesferas esféricas não birrefringentes e translúcidas; e por granuloma epitelióide representado por histiócitos epitelióides e células gigantes multinucleadas de Langhans formando granulomas ora nodulares, ora difusos e tendo de permeio numerosos linfócitos (Figura 10).

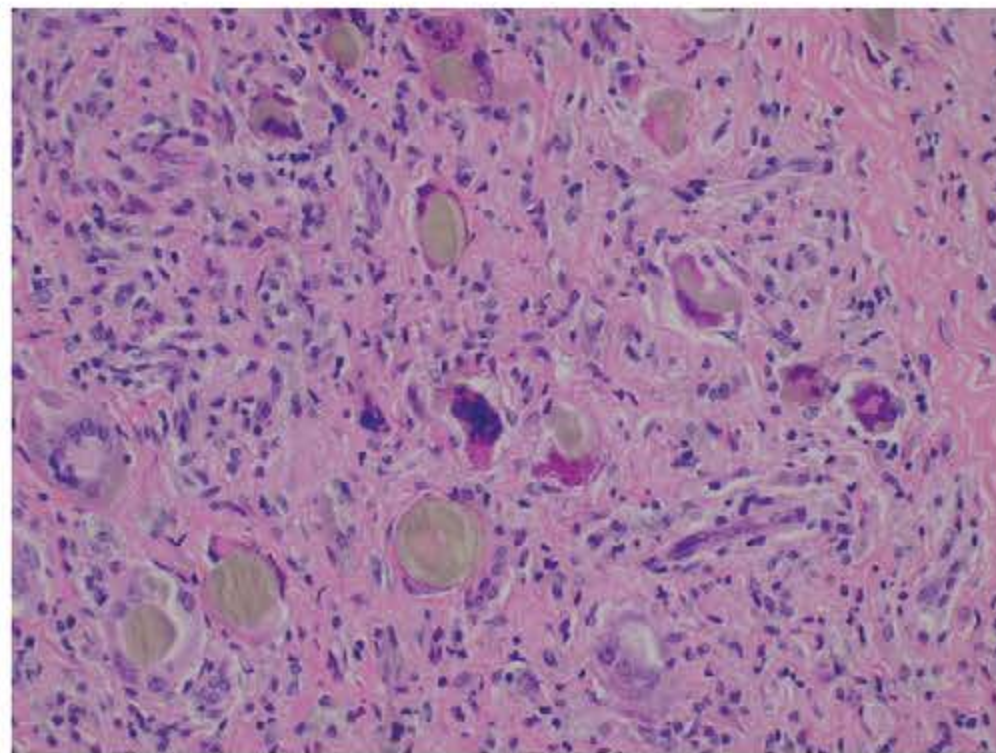


Figura 9 Reação tecidual ao preenchedor com hidroxiapatita de cálcio. Presença de células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho envolvendo ou fagocitando microesferas de material castanho-azulado e refringente com os caracteres de hidroxiapatita de cálcio, tendo de permeio macrófagos e proliferação de fibroblastos e, sobretudo, fibras colágenas delgadas.

Polimetilmetacrilato + colágeno (Artecoll®)

O quadro histológico é semelhante ao observado no caso do Metacril®, sendo que a única diferença está no fato de que os espaços císticos com esse preenchedor são grandes e têm o mesmo tamanho, enquanto que com o Metacril® são de tamanhos variáveis (Figura 11).

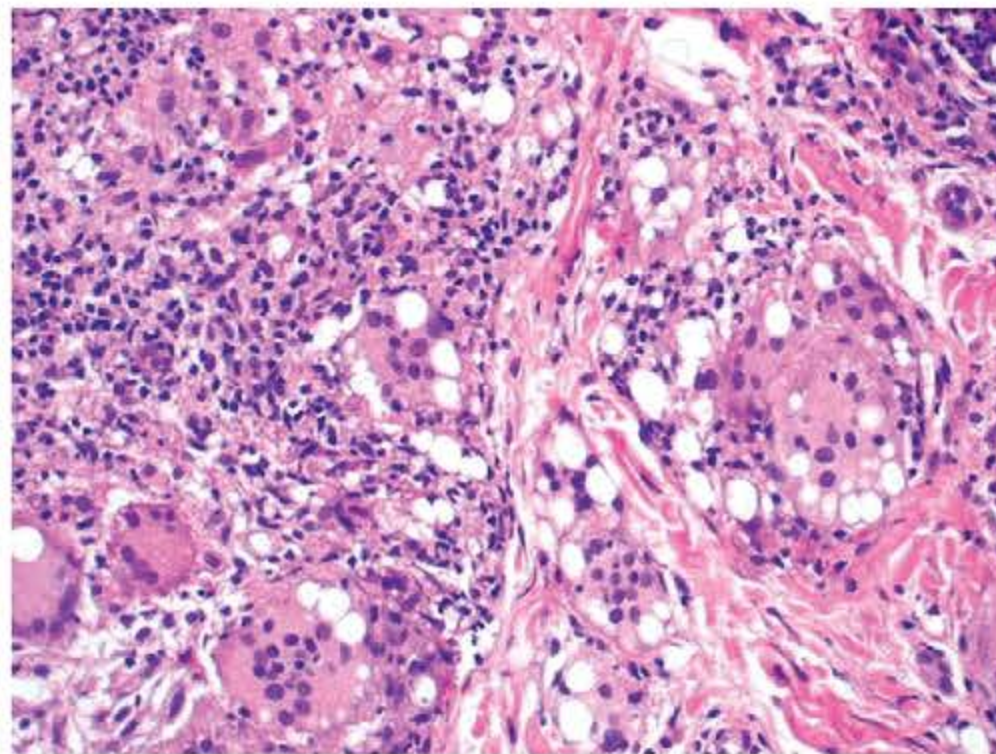


Figura 10 Reação tecidual ao polimetilmetacrilato. Denso infiltrado inflamatório difuso na derme e na hipoderme e constituído por granuloma do tipo corpo estranho representado por células gigantes multinucleadas contendo no citoplasma espaços císticos regulares de vários tamanhos.

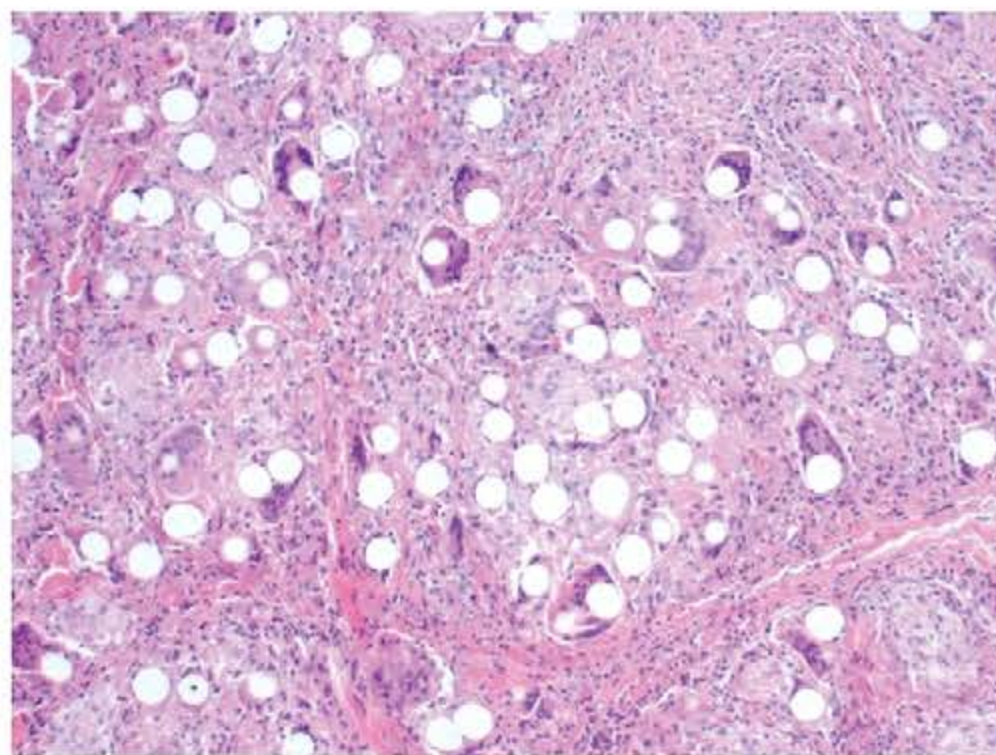


Figura 11 Reação tecidual ao polimetilmetacrilato com colágeno. Espaços císticos de tamanho grande e uniforme.

Ácido L-polilático (Sculptra® ou Newfill®)

O nódulo é representado por infiltrado inflamatório constituído quase que exclusivamente por células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho contendo no citoplasma partículas translúcidas de tamanhos variados, a maioria com formato fusiforme ou oblongo (Figura 12), sendo birrefringentes quando submetidas à luz polarizada (Figura 13). Frequentemente observam-se corpos asteroides no citoplasma de células gigantes. De permeio, há pequeno número de macrófagos e linfócitos.

Silicone

A reação adversa ao silicone varia de acordo com o tipo de silicone injetado. O silicone que foi mais utilizado pelos dermatologistas e cirurgiões plásticos é o dimetilsiloxane, cuja reação adversa caracteriza-se por infiltrado focal ou difuso de macrófagos com múltiplos vacúolos citoplasmáticos de tamanhos variados e com os núcleos irregulares e basófilos e por grandes espaços claros delimitados por macrófagos (Figura 14). O infiltrado está distribuído entre as fibras colágenas, muitas vezes substituindo toda a derme e muitas vezes presente também na hipoderme.

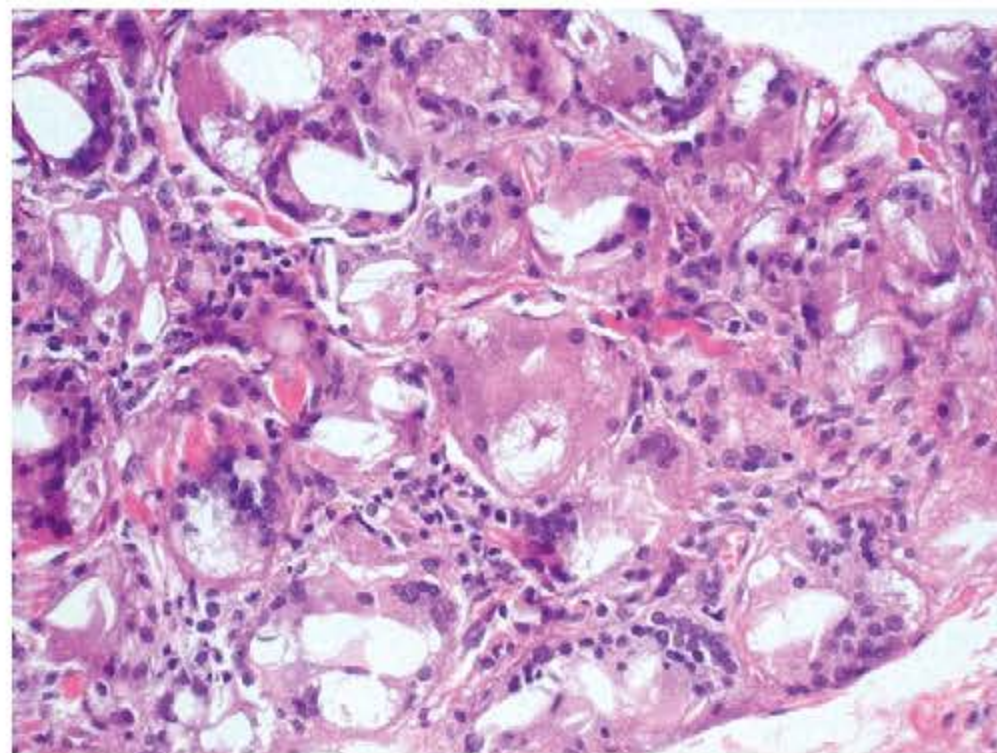


Figura 12 Reação tecidual ao ácido L-polilático. Infiltrado inflamatório constituído quase que exclusivamente por células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho contendo no citoplasma partículas translúcidas de tamanhos variados, a maioria com formato fusiforme ou oblongo.

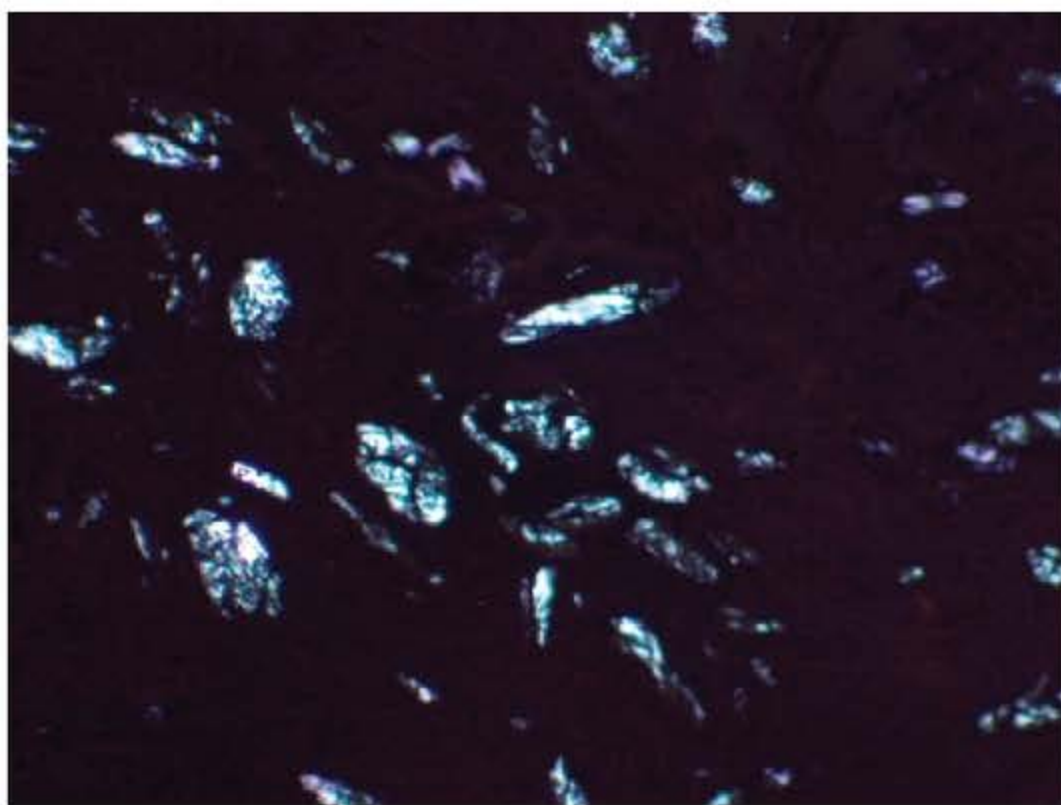


Figura 13 Reação tecidual ao ácido L-poliláctico. Birrefringência do material depositado sob luz polarizada.

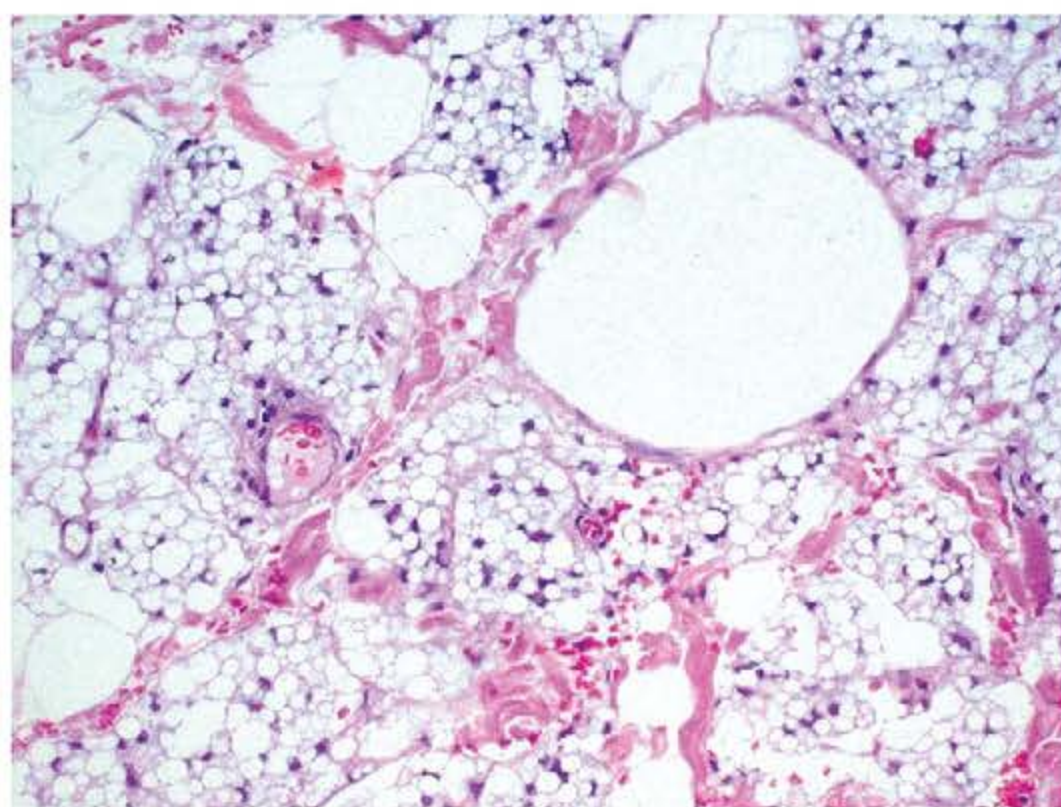


Figura 14 Reação tecidual ao silicone. Infiltrado difuso de macrófagos com múltiplos vacúolos citoplasmáticos de tamanhos variados e com os núcleos irregulares e basófilos e com grandes espaços claros delimitados por macrófagos.

Referências bibliográficas

1. Alam M, Dover JS. Management of complications and sequelae with temporary injectable fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Nov;120(6 Suppl):98S-105S.
2. Amin SP, Marmur ES, Goldberg DJ. Complications from injectable polyacrylamide gel, a new nonbiodegradable soft tissue filler. *Dermatol Surg.* 2004 Dec;30(12 Pt 2):1507-9.

3. Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2011 Jan;31(1):110-21. doi: 10.1177/1090820X10391083.
4. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg*. 2005 Aug;31(8 Pt 1):893-7.
5. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg*. 2007 Dec;33Suppl 2:S168-75.
6. Cohen JL, Dayan SH, Brandt FS, Nelson DB, Axford-Gatley RA, Theisen MJ, Narins RS. Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2013 Feb;39(2):205-31. doi: 10.1111/dsu.12036. Epub 2012 Nov 16.
7. Cox SE, Adigun CG. Complications of injectable fillers and neurotoxins. *Dermatol Ther*. 2011 Nov-Dec;24(6):524-36. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01455.x.
8. Dadzie O, Mahalingam M, Parada M, El Helou T, Philips T, Bhawan J. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers – a review of the histological features. *J Cutan Pathol*. 2008;35:536-48.
9. Duffy DM. Complications of fillers: overview. *Dermatol Surg*. 2005 Nov;31(11 Pt 2):1626-33.
10. Edwards PC, Fantasia JE. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):509-19.
11. Engelman DE, Bloom B, Goldberg DJ. Dermal fillers: complications and informed consent. *J Cosmet Laser Ther*. 2005 Mar;7(1):29-32.
12. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol*. 2007 Apr;143(4):507-10.
13. Goldan O, Georgiou I, Grabov-Nardini G, Regev E, Tessone A, Liran A, et al. Early and late complications after a non absorbable hydrogel polymer injection: a series of 14 patients and novel management. *Dermatol Surg*. 2007 Dec;33Suppl 2:S199-206; discussion S206.
14. Hirsch R, Stier M. Complications and their management in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin*. 2009 Oct;27(4):507-20, vii. doi: 10.1016/j.det.2009.08.013.
15. Jones DH, Carruthers A, Fitzgerald R, Sarantopoulos GP, Binder S. Late-appearing abscesses after injections of nonabsorbable hydrogel polymer for HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg*. 2007 Dec;33Suppl 2:S193-8.
16. Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep;118(3 Suppl):92S-107S.
17. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg*. 2005 Nov;31(11 Pt 2):1616-25.
18. Parada M, Michalany N, Hassun K, Bagatin E, Talarico S. A histologic study of adverse effects of different cosmetic skin fillers. *Skin Med*. 2005 Nov-Dec;345-9.
19. Park TH, Yeo KK, Seo SW, Kim JK, Lee JH, Park JH, et al. Clinical experience with complications of hand rejuvenation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Dec;65(12):1627-31. doi: 10.1016/j.bjps.2012.06.008. Epub 2012 Jul 2.
20. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):1-34; quiz 35-6. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.064.

21. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. [Dermal fillers: types, indications, and complications]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Jun;101(5):381-93.
22. Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35Suppl 2:1672-80. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01346.x.
23. Sherman RN. Avoiding dermal filler complications. *Clin Dermatol*. 2009;27:S23-S32.
24. Winslow CP. The management of dermal filler complications. *Facial Plast Surg*. 2009 May;25(2):124-8. doi: 10.1055/s-0029-1220653. Epub 2009 May 4.
25. Zimmermann U, Clerici T. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23:241-50.

Medicações cardiológicas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Nos Estados Unidos, um estudo demonstrou que reações adversas a drogas de uso cardiovascular representaram o motivo da procura de atendimento médico em consultório em 9,3% dos casos de reações adversas a drogas, sendo que as reações adversas cutâneas constituíram a queixa primária do atendimento¹. As reações adversas cutâneas variam amplamente em natureza, sendo a maioria felizmente leve e transitória². Ocasionalmente essas reações podem ser graves e até fatais². Essas medicações também podem exacerbar dermatoses preexistentes².

Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos são uma das principais categorias de drogas cardiológicas com efeitos adversos cutâneos e são classificados em agentes de classes I, II, III e IV (Tabela 1).

Agentes antiarrítmicos de classe I

Acecainida

Conhecida também como N-acetilprocainamida. É um agente que pode induzir anticorpos antinucleares de síndromes lúpus-símile, porém com frequência menor que a procainamida². Também foram descritos com seu uso casos de urticária, prurido e exantema máculo-papular².

Tabela 1. Agentes antiarrítmicos

Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV (bloqueadores dos canais de cálcio)	Outros agentes antiarrítmicos
Acecainida	Acebutolol	Amiodarona	Amlodipina	Adenosina
Disopiramida	Atenolol	Bretílio	Bepridil	Glicosídeos digitálicos
Encainida	Betaxolol	Dofetilida	Diltiazem	
Flecainida	Carteolol		Felodipina	
Fenitoína	Carvedilol		Isradipina	
Lidocaína	Esmolol		Nicardipina	
Mexiletina	Fenbutolol		Nifedipina	
Moricizina	Labetalol		Nimodipina	
Procainamida	Metoprolol		Nisoldipina	
Propafenona	Nadolol		Verapamil	
Quinidina	Oxprenolol			
Tocainida	Pindolol			
	Practolol			
	Propanolol			
	Timolol			

Disopiramida

Cerca de 1 a 3% dos doentes desenvolvem com o seu uso exantemas ou prurido². Menos comum é a ocorrência de angioedema com edema da língua, púrpura trombocitopênica, bolhas cutâneas, fotossensibilidade, eritema nodoso, urticária e síndrome lúpus-símile².

Encainida

Edema periorbital, trombocitopenia e exantema ocorrem em menos de 1% dos doentes². A incidência se eleva com o aumento da dose (menos de 1% com dose de 75 a 150 mg/dia e 4% com doses acima de 200 mg/dia)². Positividade dos anticorpos antinucleares foi relatada, bem como casos raros de icterícia decorrente de hepatite induzida pela droga².

Flecainida

Em torno de 1 a 3% dos doentes apresentam exantema ou *flushing*². Menos de 1% demonstram edema dos lábios, língua e boca, urticária, pru-

rido ou eritrodermia². Erupção psoriasiforme e neuropatia sensorial foram descritas².

Lidocaína

Há relatos de tromboflebite local após uso endovenoso, reações de hipersensibilidade do tipo dermatite de contato, urticária e mesmo anafilaxia, além de síndrome de Nicolau².

Mexiletine

Podem haver exantema e casos raros de bolhas, eritrodermia, prurido, hiperidrose, urticária, síndrome de Stevens-Johnson e pustulose exantemática generalizada aguda.

Moricizina

Há relatos de exantema, prurido, hiperidrose, edema periorbitário, urticária e xerose.

Fenitoína

Erupções cutâneas ocorrem em torno de 19% dos doentes em uso dessa droga³. Muitas erupções são relatadas com esse medicamento: bulose, eritrodermia, dermatites purpúricas, erupções lúpus eritematoso-símiles, erupção fixa a droga, discromias, exantemas morbiliformes, erupções liquefoides, urticária, erupções acneiformes, pustulose exantemática generalizada aguda, púrpura não trombocipênica, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica². Hiperplasia gengival (90% dos doentes hospitalizados e 40 a 60% dos doentes ambulatoriais) e hipertricose frequentemente irreversível, geralmente confinada às extremidades, porém podendo ocorrer no tronco e na face,² são descritas.

A “síndrome da luva roxa” ocorre em doentes que receberam fenitoína por via intravenosa através da veia dorsal da mão⁴. Essa síndrome se apresenta com descoloração arroxeada e edema, além de dor, em torno do local de infusão endovenosa da fenitoína, que rapidamente envolve toda a mão e pode alcançar o antebraço⁴. Não é necessário o extravasamento da droga para que isso ocorra e por vezes pode ser necessária a intervenção cirúrgica⁴.

Procainamida

Pode determinar angioedema, urticária, prurido, *flushing*, exantema máculo-papular, erupções liquenoides, síndrome de Sjögren-símile, síndrome lúpus eritematoso-símile (o uso da droga, quando prolongado, aumenta os títulos de anticorpos antinucleares em mais de 80% dos doentes, e a síndrome lúpus-símile pode se desenvolver em cerca de 30% dos pacientes)⁵.

Há casos de vasculite induzida por procainamida, bem como urticária, púrpura trombocitopênica e surgimento de anticoagulante lúpico no paciente².

Propafenona

Positividade dos anticorpos antinucleares tem sido relatada em 0,7% dos doentes, podendo surgir reações lúpus-símile². Também são relatados erupções acneiformes, prurido, urticária e exantemas com a propafenona².

Quinidina

Pode ser responsável por uma ampla variedade de reações adversas tegumentares². Fotossensibilidade, urticária, angioedema, livedo reticular, trombocitopenia e púrpura não trombocitopênica, exantema escarlatini-forme ou morbiliforme, erupção acneiforme, erupção liquenoide, *flushing*, prurido, dermatite de contato, alterações pigmentares não relacionadas com fotossensibilidade, erupção fixa a droga, bulose, eritrodermia, eritema polimorfo e erupção psoriasiforme, necrólise epidérmica tóxica são condições associadas ao seu uso².

Relatam-se quadros de lúpus induzido por droga em doentes expostos a quinidina, nos quais as manifestações cutâneas são incomuns e particularmente artralgia (especialmente como poliartralgia migratória, com gravidade e duração progressivas), sintomas constitucionais, hepatoesplenomegalia e pleuropericardite podem ocorrer². Caracteristicamente, o anti-DNA histona é positivo e o FAN é negativo².

Tocainida

Erupções ocorrem em cerca de 2 a 12% dos doentes em uso da droga². Hiperidrose, fogachos ou calafrios são relatados, bem como *flushing* e pali-

dez de forma frequente². Em menos de 1% dos doentes ocorre síndrome de Stevens-Johnson ou eritrodermia².

Agentes antiarrítmicos de classe II

Esse grupo basicamente composto pelos betabloqueadores representa uma importante fonte de drogas com potenciais reações cutâneas adversas ao seu uso, como exantemas, fenômeno de Raynaud, síndrome *sicca* ocular, púrpura trombocitopênica, além de alopecia reversível². Efeitos adversos com o uso de betabloqueadores de uso oftálmico também são conhecidos, determinando reações de hipersensibilidade, ceratite e blefarite².

Acebutolol

Determina prurido em 2% dos doentes. Outros efeitos adversos dermatológicos incluem alopecia reversível, erupção liquenoide, púrpura trombocitopênica, indução de anticorpos antinucleares (maior propensão entre todos os betabloqueadores, com síndrome lúpus-símile em 10 a 30% dos doentes)².

Atenolol

Exacerbação de psoríase ou desencadeamento de psoríase previamente não existente, incluindo a variedade pustulosa, são descritos². Surgimento de rosácea, exantema, erupções de fotossensibilidade, fenômeno de Raynaud, síndrome *sicca* ocular, erupção fixa a droga, pseudolinfoma, distrofia ungueal, onicólise, hemorragias em estilhaço subungueais e púrpura trombocitopênica são condições relatadas². Além disso, indução de anticorpos antinucleares, síndrome lúpus-símile e vasculite cutânea foram relatadas².

Betaxolol

Ocorrências de alopecia, exantema, hipertricose, prurido e necrólise epidérmica tóxica são relatadas².

Bisoprolol

Relatos de acne, eczema, exantema, *flushing*, prurido, alopecia, angioedema, eritrodermia e púrpura².

Carteolol

Exantema ou hiperidrose em < 1% dos doentes⁴.

Carvedilol

Pode determinar prurido, erupções psoriasiformes e exantema máculo-papuloso².

Esmolol

No local da infusão pode determinar inflamação e enduração da pele em 8% dos doentes². Em menos de 1% dos doentes pode haver edema, eritema, descoloração cutânea, tromboflebite, sensação de queimação local, necrose cutânea local por extravasamento da droga².

Labetalol

Pode causar doença lúpus-símile com vasculite, erupções liquenoides, prurido, exantema máculo-papuloso, urticária, angioedema e reação anafilactoide, erupção psoriasiforme, eritema facial, alopecia reversível, fotossensibilidade².

Metoprolol

Após longo tempo de uso pode ocasionar erupção psoriasiforme, agravando ou desencadeando a psoríase, ou erupções eczematosas². Além disso, foram descritos fenômenos como urticária, alopecia difusa, necrose cutânea nas plantas, prurido, xerose, síndrome *sicca* mucosa, hiperidrose, lúpus eritematoso e exantema máculo-papular².

Nadolol

Pode causar exantema, prurido, xerostomia, xeroftalmia e xerose². São descritos também erupções penfigoides bolhoso-símbles, eritema polimorfo, necrólise epidérmica tóxica, edema facial, alopecia reversível e hiperidrose².

Oxiprenolol

Erupção psoriasiforme e hiperpigmentação em torno da boca, laterais do pescoço e dorso das mãos foram relatadas¹.

Pactolol

Determina reações dermatológicas em cerca de 12% dos doentes, como eczema, urticária, síndrome lúpus-símile e eritrodermia². A mais típica reação é a erupção psoriasiforme, que ocorre de forma insidiosa com descamação e espessamento das palmas, plantas e laterais dos dedos, além dos cotovelos, joelhos e proeminências ósseas².

Também pode causar a síndrome oculomucocutânea, uma reação imune que acomete os olhos, as membranas mucosas e a pele, sendo o primeiro sinal a hiperemia (enantema) ocular com um aumento da proeminência dos vasos papilares². Eventualmente, aumenta o tecido fibrovascular, causando cicatriz e obliteração do fórnix². O fluxo lacrimal diminui, tal como a secreção de lisozima e IgA lacrimal². As córneas desenvolvem opacidades brancas e amarelas densas². São descritas ulcerações orais e nasais². Na pele, esta síndrome se apresenta com espessamento e fissuras palmares, queratose de palmas, joelhos, interfalangeanas e pontas dos dedos com fissuras. A etiologia desta síndrome não está esclarecida².

Pindolol

Menos de 2% desenvolvem prurido, exantema, hiperidrose e sensação de queimação ocular, além de alopecia reversível².

Propanolol

Efeitos cutâneos adversos ao propranolol são incomuns, sendo os mais relatados erupções liquenoides ou psoriasiformes refratárias ao tratamento convencional de psoríase². Outros efeitos incluem *flushing*, erupção perianal, leve prurido, hiperemia ocular e xeroftalmia, descoloração da língua e erupções acneiformes e exantemas maculopaulosos². Ganho de peso ocorre com o uso prolongado do propanolol². Alopecia reversível, fenômeno de Raynaud, extremidades frias, pênfigo induzido por droga, síndrome de Stevens-Johnson, urticária, púrpura e necrose cutânea periférica são descritos também².

Sotolol

Há descrição de fotossensibilidade, prurido, alopecia, xerostomia, urticária, edema de lábio e língua, edema periorbital e erupção liquenoide².

Timolol

Pode causar hiperpigmentação, exantema, prurido, hiperidrose e alopecia².

Agentes antiarrítmicos de classe III

Amiodarona

Em geral, os indivíduos que experimentam efeitos adversos a esta droga têm menos de 60 anos⁶. A fotossensibilidade é o efeito adverso mais comum, sendo experimentada por 57 a 75% dos doentes⁶. Parece ocorrer em decorrência da radiação ultravioleta A (UVA)⁶. As reações fototóxicas à amiodarona parecem ser dose-dependentes e ocorrem com uma dose mínima acumulativa de 40 g, cerca de 4 meses após o início do seu uso⁶. A intensidade pode ser diminuída com a redução da dose e com o uso de fotoprotetores com proteção contra UVA⁶. Em geral, a fotossensibilidade desaparece após 4 a 12 meses da retirada da droga⁶.

Já a pigmentação pela amiodarona parece ocorrer com doses acumulativas mínimas de 160 g da droga⁷ e é caracterizada por uma coloração cinza acastanhada (Figura 1), mais intensa na pele exposta à luz, porém também na protegida do sol, em 2 a 5% dos doentes que a recebem⁶. As biópsias cutâneas revelam uma dermatite linfocitária com corpúsculos sem membrana, lisossomais amarelo-acastanhados na derme, contendo amiodarona, N-dese-tilamiodarona, lípides e lipofucsina tanto na pele com discromia quanto na pele normal, porém com maior depósito na pele discrômica⁶.

Além disso, são relatados outros efeitos adversos da amiodarona, como exantema pruriginoso máculo-papuloso, angioedema, dermatocalaze, alopecia reversível em menos de 1% dos doentes, dermatose IgA-símile, eritema nodoso, psoríase, psoríase pustulosa generalizada, eritrodermia, necrólise epidérmica tóxica, vasculite, hiper e hipotireoidismo⁶. Urticária e prurido ocorrem respectivamente em 1 e 5% dos doentes e síndrome de Stevens-Johnson em menos que 2% dos doentes⁶.



Figura 1 Pigmentação pela amiodarona.

Bretílio

Pode determinar exantema eritemato-maculoso, *flushing* facial e conjuntivite leve⁶.

Dofetilida

Em 3% dos doentes pode ocorrer exantema e em menos de 2%, angioedema e hiperidrose⁶.

Agentes antirrítmicos de classe IV

Os efeitos adversos aos bloqueadores dos canais de cálcio são incomuns, com uma incidência em torno de 1%⁶. Todos estes agentes podem induzir ou exacerbar psoríase, hiperplasia gengival e ginecomastia⁶.

Amlodipino

Podem ocorrer reações adversas cutâneas em menos de 1% dos doentes: prurido, exantema maculopapuloso, púrpura, hiperplasia gengival, ginecomastia, púrpura não trombocitopênica e eritema polimorfo⁶.

Bepridil

Relatos de exantema, hiperidrose e irritação cutânea entre 0,5 e 2% dos doentes.

Diltiazem

Podem ocorrer reações adversas cutâneas em menos de 1% dos doentes: púrpura, fotossensibilidade, urticária, prurido, *flushing*, hiperidrose, hiperplasia gengival, acne, linfadenopatia, eritrodermia, exantema maculopapuloso, hiperpigmentação fotodistribuída, angioedema periorbital, vasculite, angioedema de lábios, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, alopecia, pseudolinfoma e necrólise epidérmica tóxica⁶.

Felodipina

São descritos urticária, prurido, eritema e hiperplasia gengival em menos de 1% dos doentes¹.

Nicardipina

Exantema em cerca de 1,2% dos doentes, que leva à retirada da droga⁶.

Nifedipina

Em menos de 2% dos doentes ocorrem eczema, prurido, urticária, febre e hiperidrose⁶. Em pouco mais que 0,5% dos pacientes há púrpura, angioedema, artrite e positividade de anticorpos antinucleares e eritrodermia⁶. As reações mais comuns são exantema maculopapular, urticária e prurido generalizado⁶. Também são descritas erupção fixa à droga, vasculite e hiperplasia gengival, bem como edema das pernas e eritema e edema periorbitário⁶. Há casos de fotossensibilidade com bolhas após exposição solar, além de telangiectasias em áreas fotoexpostas, eritema nodoso e pustulose exantemática generalizada aguda⁶.

Nimedipina

Erupções acneiformes, exantema, diaforese, prurido e hematomas em menos de 1% dos doentes⁶.

Nisoldipina

Descrição de casos com celulite, edema facial, hiperplasia gengival, glossite, equimoses, acne, alopecia, xerose, eritrodermia, exantema, prurido, exantema pustuloso, ulceração cutânea, urticária, blefarite, angioedema e fotossensibilidade⁶.

Verapamil

Relatos de prurido, *flushing*, hiperplasia gengival, ginecomastia, exantema máculo-papuloso, sudorese, equimoses, eritromeralgia, hipertricose e alopecia⁶. Em menos de 1% dos doentes ocorrem vasculite, urticária e eritema polimorfo⁶.

Outros agentes antiarrítmicos

Adenosina

Determina *flushing* em 18 a 30% dos doentes, de forma transitória e melhorando após alguns segundos⁶. Sudorese pode ocorrer em menos de 1% dos casos⁶.

Digitálicos glicosídicos

São raras as reações cutâneas adversas a essas drogas, porém podem ocorrer ginecomastia, urticária, alopecia, onicólise, exantema maculopapuloso, púrpura trombocitopênica e angioedema⁶.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Benazepril

São relatados casos de angioedema em 0,5% dos doentes em uso da droga nos ensaios clínicos⁶. Fotossensibilidade, eczema, prurido e *flushing* são ocorrências também referidas na literatura⁶.

Captopril

Utilizado na hipertensão arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca congestiva em larga escala⁶. As manifestações mais comuns são o exantema

máculo-papuloso, o qual geralmente surge em torno do 9º dia de uso da droga, e o prurido (em cerca de 2% dos doentes)⁶. É relatado também angioedema, particularmente entre doentes com deficiência do inibidor da C1 esterase, nas primeiras semanas de tratamento. Sintomas respiratórios ocorrem em cerca de 20% dos doentes com angioedema pelo captopril. O mecanismo dessa reação é fundamentado nos níveis elevados de bradicinina, que ocorrem pela inibição da enzima conversora da angiotensina, o que bloqueia a inativação das cininas⁶. Erupções liquenoides podem ocorrer cerca de seis meses depois de instituída a terapia com o captopril. São relatados casos de pênfigo vulgar, vegetante e foliáceo induzido pelo captopril, sendo sugerido que o grupo tiol altamente reativo da molécula sulfidrila seja responsável pela indução dos casos de pênfigo⁶, mesmo sem a formação de autoanticorpos⁷. Outros grupos de pesquisa indicam que o grupo amida da molécula do captopril e do enalapril seja o elemento-chave na patogênese desses pênfigos⁸. Penfigoide bolhoso, líquen plano penfigoide, dermatose por IgA linear-símile, pitiríase rósea-símile, urticária, vasculite, alopecia, onicólise, eritema polimorfo, fotossensibilidade, exacerbação ou indução de psoríase (2 a 4 meses após início do tratamento), quadro de lúpus eritematoso subagudo, colestase hepática com icterícia, estomatite aftosa, ulcerações penianas e eritrodermia são também relatados⁶.

Enalapril

Há angioedema em 0,1 a 0,6% dos doentes tratados⁶. Erupções vesicobolhosas como pênfigo (foliáceo, vulgar e vegetante), penfigoide bolhoso e outras buloses não específicas são relatadas⁶. O enalapril tem um efeito poderoso acantolítico *in vitro*⁶. São também relatados vasculites, eritema polimorfo, erupções liquenoides, erupções de fotossensibilidade liquenoide, ginecomastia, *flushing*, icterícia colestática, eritrodermia, psoríase, alopecia, urticária, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica⁶.

Fosinopril

Urticária, sudorese excessiva, angioedema, fotossensibilidade e prurido ocorrem em menos de 1% dos doentes⁶.

Lisinopril

Relatos de angioedema (maior frequência do que com captopril e enalapril), alopecia, fotossensibilidade, psoríase, sudorese, *flushing* e eczema⁶.

Moexipril

Urticária, exantema, pênfigo, prurido, fotossensibilidade e angioedema são relatados⁶.

Perindopril

Exantema em 2,3% dos doentes. Em menos de 1% observam-se edema facial, angioedema, sudorese, prurido, xerose, púrpura, icterícia, penfigoide bolhoso, eritrodermia e uma síndrome que inclui vasculite, serosite, artrite ou artralgia, mialgia, febre e fator antinúcleo positivo, leucocitose e eosinofilia ou VHS elevado, além de exantema. Essa síndrome pode ser observada com outros inibidores da ECA⁶.

Quinapril

São relatados pênfigo, alopecia, prurido, sudorese, eritrodermia, fotossensibilidade, dermatomiosite e angioedema.

Ramipril

Angioedema, sudorese, urticária, prurido, exantema, eritema polimorfo, fotossensibilidade e púrpura são condições que ocorrem em uma pequena população que o utiliza.

Trandolapril

Pênfigo, prurido, exantema e angioedema em menos de 1% dos doentes.

Drogas bloqueadoras do receptor de angiotensina II

Constituem um grupo de drogas prescritas como anti-hipertensivos que tem substituído os inibidores da ECA¹⁰.

Losartana

Foi a primeira droga da classe dos bloqueadores do receptor de angiotensina II e tem sido imputada como causa de uma série de eventos adversos, como exantema, alopecia, xerose, eczema, *flushing*, angioedema, prurido, urticária, hiperidrose, vasculite, pseudolinfoma de células T e hiperplasia linfoide atípica⁶.

Valsartana

Descrição de exantema máculo-papuloso pruriginoso, com exocitose de linfócitos, espongiose, queratinócitos necróticos na epiderme e infiltrado inflamatório misto com eosinófilos perivasculares na derme¹¹. Erupção máculo-papulosa revelando pseudolinfoma CD30⁺ também foi relatada¹². Outros casos de exantema foram descritos¹³. Erupção liquenoide linear com valsartana foi descrita¹⁴.

Irbesartana

Relato de erupção liquenoide durante o uso de medicamento associando hidroclorotiazida e irbesartana¹⁵. Angioedema peniano em doente fazendo uso de lisinopril e irbesartana também foi descrito¹⁶ e casos de angioedema facial¹⁷.

Candasartana

Descrição de caso de pênfigo foliáceo¹⁰, bem como de dermatose por IgA linear¹⁸. Descreveram-se também erupções como angioedema, diaforese, exantema, edema periférico e púrpura com nefrite^{17,19,20}. O angioedema devido aos bloqueadores do receptor de angiotensina II parece envolver mecanismos adicionais ou alternativos àqueles mediados pela bradicinina²⁰.

Telmisartana

Descrição de caso com erupção do tipo síndrome do babuíno (SDRI-FE) em doente utilizando a associação de telmisartana com hidroclorotiazida quatro dias após a introdução das drogas²¹.

Olmesartana

Descrito angioedema dez dias após o uso de olmesartana medoxomil²².

Simpatomiméticos

Dobutamina

Reações dolorosas no local da infusão com descoloração acinzentada e necrose cutânea, sem relação com extravasamento da droga, flebite com ou sem bolhas⁶.

Dopamina

Exantema, prurido, fenômeno de Raynaud, urticária e alopecia são relatados⁶.

Norepinefrina e epinefrina

Necrose de tecido subcutâneo e raramente gangrena com amputação nas extremidades, erupção fixa à droga e urticária⁶.

Midodrina

Em torno de 18% dos pacientes experimentam hiperestesia e parestesia no couro cabeludo, 13%, piloereção, 12%, prurido e 2,4%, erupção cutânea⁶. Além disso, são relatados eritema polimorfo, aftas e xerose⁶.

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos são classificados como sulfonamidas e podem produzir erupções eczematosas e outras similares às causadas pelas sulfas, especialmente em doentes previamente sensibilizados a sulfonamidas⁶.

Amilorida

Icterícia, exantema, xerostomia, prurido e alopecia⁶.

Bumetamida

Prurido em 0,4% dos doentes, urticária em 0,2% e erupção não especificada em 0,2%. São descritos eritema polimorfo, penfigoide bolhoso, fotossensibilidade, prurido e pseudoporfiria⁶.

Clortiazida

Eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, eritrodermia, necrólise epidérmica tóxica, anafilaxia, alopecia, vasculite, fotossensibilidade, púrpura, erupção liquenoide e prurido.

Clortalidona

Urticária, púrpura, vasculite, necrólise epidérmica tóxica, fotossensibilidade, reações lúpus eritematoso-símiles e pseudoporfiria⁶.

Ácido etacrínico

É um diurético de alça raramente associado a reações cutâneas adversas. Descrição de vasculite⁶.

Furosemida

Pode causar eczema, eritrodermia, fotossensibilidade (maculopapular ou liquenoide), prurido, erupção liquenoide, urticária, pseudoporfiria, púrpu-

ra, vasculite, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide bolhoso, dermatose por IgA linear e pustulose exantemática generalizada aguda⁶.

Hidroclorotiazida

Alopecia, icterícia colestática, eritrodermia, eritema polimorfo, eritema anular centrífugo, prurido, *flushing*, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica⁶. O efeito adverso cutâneo mais comum é a fotossensibilidade, a qual pode se apresentar sob variadas formas clínicas (eritema, reações vesicobolhosas, reação eczematosa, papuloescamosa, lúpus subagudo-símile, petequial e liquenoide)²³⁻²⁷.

Indapamida

Exantema, urticária, prurido, vasculite, *flushing* e parestesia nas extremidades⁶.

Espironolactona

As reações cutâneas concorrem por 2,4% de todos os efeitos adversos dessa droga⁶. Reações liquenoides, exantema máculo-papuloso, urticária, púrpura, hirsutismo, ginecomastia, mastalgia e lesões eczematosas podem ocorrer⁶.

Torsemina

Pode causar reação de fotossensibilidade liquenoide e angioedema decorrente de alergia às sulfas⁶.

Triantereno

Geralmente é administrado junto com a hidroclorotiazida e a combinação das duas drogas foi relatada na literatura como causadora de lúpus subagudo em 0,05% dos doentes⁶. Pode ocasionar reações liquenoides, fotossensibilidade, urticária e pseudoporfiria⁶.

Vasodilatadores e outras drogas anti-hipertensivas

Cilostazol

Inibidor da fosfodiesterase (particularmente fosfodiesterase II), causa vasodilatação e previne a agregação plaquetária²⁸. Xerose, furunculose, urticária e edema facial são descritos²⁸.

Clonidina

Erupções eczematosas e maculopapulosas, xeroftalmia e xerostomia, prurido (0,5-5%), erupção pitiríase rósea-símile, angioedema, penfigoide cicatricial, exacerbação de psoríase, síndromes lúpus-símiles²⁸. Quando usada por via transdérmica pode haver reações em 10 a 38% dos doentes, com prurido, eritema e vesiculação local²⁸.

Diazóxido

Hipertricose, exantema máculo-papuloso, flebite, prurido (1-5%) e reações liquenoides²⁸.

Epoprostenol

Vasodilatador e antiagregante plaquetário, causa *flushing* em metade dos pacientes. São relatados também prurido, sudorese e exantema²⁸.

Guanabenz

Exantema, prurido, ginecomastia e xerostomia²⁸.

Hidralazina

Vasodilatador com conhecidos efeitos adversos. O efeito mais frequentemente documentado é o lúpus induzido por droga, que ocorre em torno

de 10% dos doentes que a utilizam²⁸. A sua ocorrência é particularmente alta entre mulheres com perfil de acetilador lento e portadoras de HLA-DR4²⁸. Outras lesões são relatadas no contexto de doentes em uso de hidralazina que desenvolvem anticorpos antinucleares, tais como eritema periungueal, pioderma gangrenoso, úlceras das pernas, púrpura, síndrome de Sweet e vasculite²⁸. Outras reações cutâneas adversas ao uso de hidralazina são *flushing*, fotossensibilidade, eritrodermia, livedo reticular, eczema, urticária, erupção fixa a droga e angioedema²⁸.

Dinitrato de isossorbida

Vasodilatação e *flushing*.

Mononitrato de isossorbida

Principal metabólito ativo do dinitrato de isossorbida, o mononitrato pode causar acne, sudorese, prurido, exantema, nódulos cutâneos e alterações texturais dos cabelos²⁸.

Metildopa

Pode raramente causar erupção liquenoide, lesões papulosas pruriginosas, urticária, fotossensibilidade, hiperpigmentação, eczema, eritema polimorfo, púrpura trombocitopênica, ulcerações nas extremidades, ginecomastia, lúpus induzido por droga, língua nigra vilosa e erupção dermatite seborreica-símile²⁸.

Minoxidil

Raramente pigmentação facial, erupções bolhosas e máculo-papulosas, além de síndrome de Stevens-Johnson²⁸. Em cerca de 80% dos doentes há hipertricose com alongamento do cabelo, espessamento capilar e escurecimento dos pêlos corporais²⁸. As alterações capilares surgem em média após a 3ª à 6ª semana de tratamento, geralmente nas têmporas e sobrancelhas²⁸.

Nitroglicerina

Flushing transitório na cabeça, no pescoço e nas áreas claviculares pode ocorrer. A maioria dos efeitos cutâneos são irritativos pelo adesivo ou contaminantes, ou mesmo dermatite de contato alérgica²⁸.

Pentoxifilina

Causou *flushing* em 2,3% dos pacientes incluídos em ensaios clínicos²⁸. Também descritos unhas quebradiças, prurido, urticária, angioedema²⁸ e vasculite leucocitoclástica (observação pessoal, não relatada em doente com vasculopatia livedoide e síndrome antifosfolípide). Relato de pustulose exantemática generalizada aguda em 2007²⁹.

Prazosin

Exantema maculoso ou máculo-papuloso em 1 a 5% dos doentes. Prurido, alopecia e reações liquenoides em menos de 1% dos doentes²⁸.

Reserpina

Pode determinar edema periférico, prurido, xerostomia, *flushing* pela vasodilatação causada pela inibição simpática e lúpus induzido por droga²⁸.

Sildenafil

A ocorrência de *flushing* é 10 vezes maior em pacientes utilizando a droga em relação aos controles em ensaios clínicos²⁸. Edema facial, ulcerações cutâneas, fotossensibilidade, urticária, prurido, sudorese, eritrodermia, dermatite de contato e exacerbação de herpes simples foram referidos²⁸. Erupção liquenoide foi relatada³⁰, bem como necrólise epidérmica tóxica em doente idoso utilizando altas doses da droga (300 mg em dois dias) e ervas chinesas³¹.

Terazosin

Sudorese, prurido e erupções não especificadas²⁸.

Trimetafan

Xerostomia, urticária e prurido²⁸.

Agentes anticoagulantes e antiplaquetários

Abciximab

Fragmento Fab de anticorpo monoclonal que se liga ao receptor glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas humanas, inibindo a agregação plaquetária²⁸. São relatados efeitos adversos como sudorese (1%), prurido (0,5%), palidez (0,1%), inflamação local (0,1%) e reações bolhosas (0,1%)²⁸.

Ardeparina

Todas as heparinas de baixo peso molecular apresentam raras reações cutâneas adversas, porém foi descrita a ocorrência de urticária, necrose cutânea, eritema, petéquias, prurido, exantema máculo-papuloso e erupção vesicobolhosa, além de edema e inflamação no local da aplicação²⁸.

Ácido acetilsalicílico

Uma das drogas mais antigas no mercado, tem efeitos adversos bem conhecidos, porém raros efeitos adversos cutâneos, frente à magnitude do seu uso pela população²⁸. O mais comum é a púrpura²⁸. Também muito frequente é a ocorrência de urticária, podendo desencadeá-la ou exacerbá-la²⁸. Raramente associa-se também com angioedema e reações anafilactoides²⁸. Ainda são descritos edema periorbitário, prurido, eritrodermia, exantema morbiliforme, erupção pitiríase rósea-símile, erupção liquenoide, *flushing* facial, alopecia, eritema nodoso, eritema polimorfo, vasculite, púrpura trombocitopênica, erupção bolhosa nas palmas, erupção fixa à droga e reações eczematosas²⁸.

Clopidogrel

Inibe a agregação plaquetária pela interação com os receptores da adenosina fosfatase (ADP)²⁸. Em uma avaliação de segurança envolvendo 11.000 doentes, o clopidogrel determinou reações cutâneas adversas em 15,8% dos doentes, sendo 0,7% destas, reações graves²⁸. Relatou-se vasculite trombosante nos dedos da mão de um doente³² e leucocitoclástica em outros (Figura 2)^{33,34}. Hipersensibilidade ao clopidogrel foi observada em 1,6% das intervenções coronárias percutâneas realizadas em um hospital de Toronto, no Canadá, sendo que em 79% dos casos ocorreu exantema, em 16%, reações cutâneas localizadas e angioedema ou urticária em 5% dos pacientes³⁵. São relatadas ainda outras manifestações com o clopidogrel, como prurido, púrpura e erupções bolhosas²⁸.

Dalteparina

Tal como outras heparinas de baixo peso molecular, apresenta raras reações cutâneas adversas, porém foram descritos urticária, necrose cutânea,



Figura 2 Vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos pelo clopidogrel.

eritema, petéquias, prurido, reação anafilactoide, febre e erupção vesicobolhosa, além de edema e inflamação no local da aplicação²⁸.

Dipiridamol

Prurido, *flushing* e eritema polimorfo foram relatados²⁸.

Enoxaparina

Tal como outras heparinas de baixo peso molecular, apresenta raras reações cutâneas adversas, porém foram descritos urticária, necrose cutânea, eritema, petéquias, prurido, equimoses e erupção vesicobolhosa. No local da aplicação, além da necrose cutânea são descritos nódulos e secreção, além de edema e inflamação no local da aplicação²⁸. Há descrição de placas infiltradas de surgimento tardio após injeção subcutânea, de origem em provável reação tipo IV de Gel & Coombs e também aparecimento imediato de prurido e máculas eritematosas nos locais de aplicação^{36,37}.

Heparina

Pode causar eflúvio telógeno em 2 a 4 meses de uso, o qual acomete o couro cabeludo, porém pode envolver sobrancelhas, axilas e pube²⁸. Também são descritos prurido, urticária, angioedema, equimoses, hematomas, púrpura trombocitopênica que pode determinar placas violáceas, livedo racemoso, bolhas e gangrena²⁸.

A necrose cutânea pelas heparinas foi descrita anteriormente em detalhes.

As reações atribuídas ao uso subcutâneo da heparina podem se iniciar 2 a 5 dias após a injeção da droga, causando eritema, equimose leve e induração da pele²⁸. Podem haver eritema ou eczema no local²⁸.

Ticlopidina

As erupções podem ocorrer em 5,1% dos usuários, segundo o fabricante. Pode haver eritema, urticária, exantema máculo-papuloso e prurido. São descritos eritema polimorfo, eritrodermia, eritromeralgia e síndrome de Stevens-Johnson²⁸.

Varfarina (warfarin)

Hematomas ou equimoses são comuns, porém o quadro mais grave é a necrose cutânea pela varfarina, discutida em maiores detalhes em capítulo anterior. A necrose pela varfarina foi descrita em 1943 e estima-se sua incidência entre 0,01 e 0,1% dos doentes que a utilizam, como um estado de hipercoagulabilidade decorrente da droga, o qual ocorre em geral 3 a 6 dias após a introdução da droga, sendo excepcionalmente relatado com início tardio, variando entre 4 horas a 17 meses da instituição da varfarina²⁸.

Outras reações menos graves ao uso da varfarina incluem exantema máculo-papuloso, eczema, angioedema, fototoxicidade ou fotoalergia, urticária, púrpura, síndrome dos dedos azuis (regressão com retirada da droga) e alopecia²⁸.

Agentes trombolíticos

Alteplase

É um ativador do plasminogênio tecidual fabricado por tecnologia de DNA recombinante. Pode causar equimoses em menos de 1% dos doentes, urticária em menos que 0,02% dos casos, porém já foi relatada síndrome de embolização de colesterol após seu uso em infarto agudo do miocárdio²⁸.

Anistreplase

Púrpura e sudorese em menos de 10% dos doentes.

Estreptoquinase

Livedo reticular, isquemia digital, cianose, gangrena, ulcerações, nódulos e púrpura como manifestações da síndrome de embolia por colesterol em doentes sob terapia trombolítica²⁸. Além disso, edema periorbitário, anafilaxia, prurido, urticária e *flushing* são relatados²⁸.

Agentes redutores de lípides

As reações adversas aos agentes antilipemiantes são relativamente incomuns²⁸. Os inibidores da hidroximetilglutaril Co-enzima A (HMG-CoA) redutase, os quais incluem atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina representam a maior classe de agentes hipolipemiantes, os quais podem causar reações cutâneas adversas. Essas reações podem ocorrer em espectro clínico e dermatológico amplo: urticária, anafilaxia, angioedema, *flushing*, fotossensibilidade, síndrome lúpus-símile, positividade de anticorpos antinucleares, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, febre, calafrios, polimialgia reumática, artrite, astenia, mal-estar, dispneia, dermatomiosite, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alopecia, prurido, descoloração cutânea, alterações dos cabelos e ungueais, xerose e xerostomia²⁸.

Atorvastatina

Fotossensibilidade, queilite, edema facial, prurido, xerose, acne, sudorese, urticária, eczema, ulcerações cutâneas, dermatose por IgA linear e aumento da seborreia são relatados²⁸.

Cervistatin

Além das manifestações similares às possíveis com as outras estatinas, o cervistatin causa erupções ictiosiformes²⁸.

Colestiramina

Irritação na língua, na pele e perineal, além de erupções pouco definidas, podem ser observadas²⁸.

Clofibrato

Xerose, ginecomastia, cabelos quebradiços e secos, alopecia, prurido, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e síndrome lúpus-símile²⁸.

Fenofibrato

Inibidor da síntese de triglicérides, pode causar várias reações cutâneas (2% dos doentes que o utilizam): síndrome lúpus-símile, lesões orais, urticária, ictiose, cabelos quebradiços, alopecia, telangiectasias, eritema polimorfo e reações de fotossensibilidade²⁸.

Fluvastatina

Angioedema, eritema polimorfo, *flushing*, síndrome lúpus-símile, fotossensibilidade, púrpura, erupções não especificadas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária, vasculite e xerose³⁸.

Genfibrozil

Xerostomia, alopecia, anafilaxia, vasculite com fenômeno de Raynaud e síndrome lúpus-símile²⁸.

Lovastatina

Prurido em 5% dos doentes, eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alopecia, descoloração cutânea, xerose, xerostomia, alterações de cabelos e unhas e síndrome lúpus-símile²⁸.

Niacina e nicotinamida (ácido nicotínico)

Frequente ocorrência de *flushing* facial dentro de 20 minutos da administração da droga, que dura por 30 a 60 minutos²⁸. Prurido, urticária, xerose e acantose nigricante (2% dos doentes) são reações possíveis.

Pravastatina

Erupção do tipo eczema numular em 1,3% dos doentes²⁸. Prurido, erupções liquenoides na face e no dorso superior³⁹, *flushing*, reações dermatomiosite-símeis, ginecomastia e porfíria cutânea tardia⁴⁰.

Rosuvastatina

Associada com equimoses, prurido, artralgia, astenia, depressão (> 2%), parestesias, dor nas costas e edema periférico⁴¹.

Sinvastatina

Sinvastatina tem sido relacionada com erupções liquenoides, síndromes lúpus-símeis, dermatomiosite-símeis, fotossensibilidade, queilite, *flushing*, eritema polimorfo, fascíte eosinofílica, prurido, eczema, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alopecia e diaforese^{28,42-46}. Pustulose exantemática generalizada aguda⁴⁷ e erupção acral vesicobolhosa e pustulosa⁴⁸ também relatadas na literatura indexada no Pubmed (Medline).

Nas Tabelas 2 a 6 há uma sinopse das diversas erupções dermatológicas observadas com as drogas de uso cardiológico.

Tabela 2 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (eczema, eritema, eritema polimorfo, exantema, eritrodermia, erupção fixa a droga e *flushing*)

Eczema	Eritema	Eritema polimorfo	Exantema	Eritrodermia	Erupção fixa a droga	Flushing
Ácido acetilsalicílico	Acebutolol	Amlodipina	Digoxina	Amiodarona	Ácido acetilsalicílico	Adenosina
Atorvastatina	Acecaína	Ácido acetilsalicílico	Espironolactona	Ácido acetilsalicílico	Ácido nicotínico	Ácido acetilsalicílico
Captopril	Amlodipina	atorvastatina	Fenitoína	Captopril	Digoxina	Atenolol
Clonidina	Ardeparin	Atropina	Verapamil	Clonidina	Dilantin	Atorvastatina
Digoxina	Bretílio	Bumetanida		Dilantin	Epinefrina	Bretílio
Doxazosin	Carvedilol	Captopril		Diltiazem	Hidralazina	Cerivastatina
Espironolactona	Clopidogrel	Cerivastatina		Enalapril	Nifedipina	Diltiazem
Fenofibrato	Diltiazem	Clofibrato		Flecainida	Quinidina	Dipiridamol
Furosemida	Dobutamina	Dilantin		Furosemida		Doxazosin
Heparina	Enalapril	Diltiazem		Hidralazina		Enalapril
Hidralazina	Enoxaparina	Dipiridamol		Mexiletina		Epoprostenol
Hidroclorotiazida	Isradipina	Enalapril		Nifedipina		Estreptoquinase
Metoprolol	Labetalol	Fenofibrato		Practolol		Fenoldopam
Metildopa	Lisinopril	Fluvastatina		Propranolol		Flecainida
Nitroglicerina	Losartan	Furosemida		Quinidina		Fluvastatina
Practolol	Metoprolol	Hidroclorotiazida		Sildenafil		Hidralazina
Pravastatina	Nadolol	Lovastatina		Tocainida		Hidroclorotiazida
Propranolol	Quinidina	Metildopa				Dinitrato de isosorbida
Quinidina	Ticlopidina	Pravastatina				Isoxsuprina
Sinvastatina		Propranolol				Lisinopril
Varfarina		Quinidina				Losartan
		Sinvastatina				Lovastatina
		Tocainida				Niacina/ácido nicotínico
						Nitroglicerina
						Pravastatina
						Procainamida
						Propanolol
						Quinidina
						Reserpina
						Sildenafil
						Sinvastatina
						Tirofiban
						Tocainida
						Verapamil

Tabela 3 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (lúpus induzido por droga, erupção vesicobolhosa, angioedema, alopecia, erupção acneiforme, hiperidrose)

Lúpus induzido por droga	Erupção vesicobolhosa	Angioedema	Alopecia	Erupção acneiforme	Hiperidrose
Acebutolol	Abciximab	Atorvastatina	Acebutolol	Atenolol	Abciximab
Acecaínida	Amiodarona	Captopril	Amiodarona	Atorvastatina	Acebutolol
Atorvastatina	Ardeparin	Cerivastatina	Anagrelida	Diltiazem	Adenosina
Captopril	Ácido acetilsalicílico	Clonidina	Ácido acetilsalicílico	Fenitoína	Amiodarona
Cerivastatina	Captopril	Digoxina	Clofibrato	Isosorbida mononitrato	Anistreplase
Clortalidona	Clonidina	Dilantin	Digoxina	Nimodipine	Atorvastatina
Clofibrato	Clopidogrel	Enalapril	Diltiazem	Oxprenolol	Diltiazem
Clonidina	Dalteparin	Encainida	Enalapril	Propranolol	Doxazosin
Dilantin	Digoxina	Estreptoquinase	Fenofibrato	Quinidina	Epoprostenol
Diltiazem	Dilantin	Flecainida	Guanetidina		Fenoldopam
Disopiramida	Dobutamina	Fluvastatina	Heparina		Flecainida
Encainida	Enalapril	Heparina	Hidroclorotiazida		Isosorbida mononitrato
Fenofibrato	Enoxaparina	Hidralazina	Labetalol		Lisinopril
Fluvastatina	Furosemida	Labetalol	Lisinopril		Losartan
Furosemida	Heparina	Lisinopril	Losartan		Metoprolol
Hidralazina	Hidroclorotiazida	Losartan	Lovastatina		Nadolol
Hidroclorotiazida	Labetalol	Lovastatina	Nadolol		Nicardipina
Labetalol	Minoxidil	Metoprolol	Nifedipina		Nifedipina
Lovastatina	Nifedipina	Nifedipina	Pindolol		Nimodipine
Metildopa	Propranolol	Pravastatina	Prazosin		Pindolol
Nifedipina	Quinidina	Procainamida	Propranolol		Sildenafil
Pindolol	Varfarina	Quinidina	Sotalol		Terazosin
Practolol		Sinvastatina	Tocainida		Timolol
Pravastatina		Sotalol	Verapamil		Tirofiban
Procainamida		Verapamil	Varfarina		Tocainida
Propafenona		Varfarina			Verapamil
Propranolol					
Quinidina					
Reserpina					
Sinvastatina					
Triamtereno					
Verapamil					

Tabela 4 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (hipertricrose/hirsutismo, erupção liquenoide, exantema máculo-papuloso, fotossensibilidade, discromia, erupção pitiríase rósea-símile)

Hipertricrose/ hirsutismo	Erupção liquenoide	Exantema máculo- papuloso	Fotossensibilidade	Discromia	Erupção pitiríase rósea-símile
Diazóxido	Acebutolol	Acecaínida	Amiodarona	Amiodarona	Ácido
Espironolactona	Ácido acetilsalicílico	Amiodarona	Atenolol	Clonidina	acetilsalicílico
Fenitoína	Captopril	Amlodipina	Atorvastatina	Fenitoína	Captopril
Minoxidil	Diazóxido	Ardeparin	Captopril	Hidroclorotiazida	Clonidina
Verapamil	Dilantin	Ácido acetilsalicílico	Cerivastatina	Metildopa	Labetalol
	Diltiazem	Captopril (> 5%)	Clortalidona	Minoxidil	
	Enalapril	Carvedilol	Diltiazem	Nifedipina	
	Espironolactona	Clonidina	Enalapril	Oxprenolol	
	Furosemida	Clopidogrel	Fenitoína	Practolol	
	Hidroclorotiazida	Diazóxido	Fenofibrato	Quinidina	
	Labetalol	Digoxina	Fluvastatina	Timolol	
	Metildopa	Dilantin (> 5%)	Furosemida		
	Nifedipina	Diltiazem	Hidroclorotiazida		
	Practolol	Enalapril	Hidroflumetiazida		
	Prazosin	Espironolactona	Lovastatina		
	Propranolol	Hidralazina	Metildopa		
	Quinidina	Hidroclorotiazida	Metolazone		
	Sinvastatina	Metildopa	Nifedipina		
	Sotalol	Metoprolol	Polítiazida		
	Torsemida	Minoxidil	Pravastatina		
	Triamtereno	Nifedipina	Propranolol		
		Prazosin	Quinidina		
		Procainamida	Sildenafil		
		Propranolol	Sotalol		
		Quinidina	Sinvastatina		
		Ticlopidina	Torsemida		
		Tocainida	Triamtereno		
		Triamtereno	Varfarina		
		Verapamil			
		Varfarina			

Tabela 5 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (prurido, pseudolinfoma, psoríase, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson – SSJ, necrólise epidérmica tóxica – NET)

Prurido	Pseudolinfoma	Psoríase	Púrpura	SSJ	NET
Abciximab	Diltiazem	Amiodarona	Acebutolol	Atorvastatina	Amiodarona
Acebutolol	Losartan	Ácido acetilsalicílico	Amlodipina	Cerivastatina	Atorvastatina
Acecainida	Fenitoína	Carvedilol	Anistreplase	Clofibrato	Cerivastatina
Amiodarona		Clonidina	Ácido acetilsalicílico	Dilantin	Clortalidona
Anagrelida		Digoxina	Atenolol	Diltiazem	Clofibrato
Ardeparin		Enalapril	Captopril	Enalapril	Dilantin
Ácido acetilsalicílico		Flecainida	Cerivastatina	Fluvastatina	Diltiazem
Ácido nicotínico		Labetalol	Clortalidona	Furosemida	Lovastatina
Atorvastatina		Lisinopril	Clopidogrel	Lovastatina	Pravastatina
Bumetanida		Mecamylamine	Diltiazem	Minoxidil	Propranolol
Captopril		Metoprolol	Digoxina	Pravastatina	Sinvastatina
Carvedilol		Oxprenolol	Disopyramide	Propranolol	
Clofibrato		Pindolol	Doxazosin	Sinvastatina	
Clonidina		Practolol	Enalapril	Tocainida	
Clopidogrel		Propranolol	Enoxaparina	Verapamil	
Dalteparin		Quinidina	Fluvastatina		
Diazóxido			Furosemida		
Diclorfenamida			Heparina		
Digoxina			Hidralazina		
Diltiazem			Hidroclorotiazida		
Dipiridamol			Hidroflumetiazida		
Dobutamina			Losartan		
Doxazosin			Lovastatina		
Enoxaparina			Metildopa		
Epoprostenol			Nifedipina		
Estreptoquinase			Fenitoína		

continua

Tabela 5 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (prurido, pseudolinfoma, psoríase, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson – SSJ, necrólise epidérmica tóxica – NET) (Continuação)

Prurido	Pseudolinfoma	Psoríase	Púrpura	SSJ	NET
Fenofibrato			Polythiazide		
Flecainida			Pravastatina		
Furosemida			Propranolol		
Guanabenz			Quinidina		
Heparina			Sinvastatina		
Hidroclorotiazida			Espironolactona		
Isosorbida			Estreptoquinase		
mononitrato			Varfarina		
Isradipina					
Labetalol					
Losartan					
Lovastatina					
Metildopa					
Moricizina					
Nadolol					
Nicardipina					
Nifedipina					
Nimodipine					
Pindolol					
Prazosin					
Procainamida					
Propranolol					
Quinidina					
Sildenafil					
Sotalol					
Terazosin					
Ticlopidina					
Timolol					
Tirofiban					
Tocainida					
Trimetafan					
camsylate					
Verapamil					

Tabela 6 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (urticária e vasculite)

Urticária	Vasculite
Acebutolol	Acebutotol
Acecaínida	Ácido etacrínico
Alteplase	Amiodarona
Amiodarona	Atorvastatina
Anagrelida	Captopril
Ardeparin	Cerivastatina
Ácido acetilsalicílico	Clortalidona
Atorvastatina	Dilantin
Bumetanida	Diltiazem
Captopril	Fluvastatina
Cerivastatina	Furosemida
Cilostazol	Hidralazina
Clopidogrel	Hidroclorotiazida
Colestipol	Hidroflumetiazida
Digoxina	Lovastatina
Dilantin	Nifedipina
Diltiazem	Polítiazida
Enalapril	Pravastatina
Enoxaparina	Procainamida
Espironolactona	Propranolol
Estreptoquinase	Quinidina
Fenofibrato	Sinvastatina
Flecainida	
Fluvastatina	
Furosemida	
Heparina	
Hidralazina	
Hidroflumetiazida	
Isradipina	
Labetalol	
Lidocaína	
Losartan	
Lovastatina	
Metildopa	
Metoprolol	
Moricizina	
Ácido nicotínico	
Nifedipina	
Polythiazide	
Pravastatina	
Procainamida	
Propranolol	
Quinidina	

continua

Tabela 6 Drogas de uso cardiovascular e efeitos adversos dermatológicos (urticária e vasculite) (Continuação)

Urticária	Vasculite
Sildenafil	
Sinvastatina	
Sotalol	
Ticlopidina	
Tocainida	
Triamtereno	
Trimetafan camsylate	
Verapamil	
Varfarina	

Referências bibliográficas

1. Aparasu RR. Visits to office-based physicians in the United States for medication-related morbidity. *J Am Pharm Assoc.* 1999;39:332-7.
2. Frishman H, Brosnam BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse effects of cardiovascular drug therapy: part I. *Cardiol Rev.* 2002;10(4):230-46.
3. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:721-41.
4. Hanna DR. Purple glove syndrome: a complication of intravenous phenytoin. *J Neurosci Nurs.* 1992;24:340-5.
5. Lucches BR, Lynch J. Pharmacology of antiarrhythmic drugs. In: Craig CR, Stitzel RE (eds.). *Modern pharmacology.* 2nd ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1986. p.393.
6. Frishman H, Brosnam BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse effects of cardiovascular drug therapy: part II. *Cardiol Rev.* 2002;10(5):285-300.
7. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B, et al. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course and recovery. *J Invest Dermatol.* 1989;93:201-9.
8. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug triggered pemphigus. *Dermatologica.* 1991;182: 207-10.
9. Wolf R, Brenner S. An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship? *Dermatology.* 1994;189:1-4.
10. Bae YI, Yun SJ, LeeSC, et al. Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II blocker. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:721-3.
11. Ozturk G, Turk BG, Senturk B, Turkmen M, Kandiloglu G. Exanthematous drug eruption due to valsartan. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012;31(4):335-7.
12. Sawada Y, Yoshiki R, Kawakami C, Fukamachi S, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. Valsartan-induced drug eruption followed by CD30+ pseudolymphomatous eruption. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(5):521-2.
13. Ozturk G, Turk BG, Senturk B, Turkmen M, Kandiloglu G. Exanthematous drug eruption due to valsartan. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012; 31(4):335-7.

14. Gencoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(7):e334-5.
15. Pfab F, Athanasiadis GI, Kollmar A et al. Lichenoid drug eruption due to an antihypertonic drug containing irbesartan and hydrochlorothiazide. *Allergy*. 2006;61:786-7.
16. McCabe J, Stork C, Mailloux D, Su M. Penile angioedema associated with the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(5):420-1.
17. Morton A, Muir J, Lim D. Rash and acute nephritic syndrome due to candesartan. *BMJ*. 2004;328:25.
18. Peña-Penabad C, Rodríguez-Lozano J, del Pozo J, García-Silva J, Fonseca E. Linear IgA bullous dermatosis induced by angiotensin receptor antagonists. *Am J Med*. 2003;114(2):163-4.
19. See S, Stirling AL. Candesartan cilexetil: an angiotensin II-receptor blocker. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:739-46.
20. Lo KS. Angioedema associated with candesartan. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1176-9.
21. Ferreira O, Mota A, Morais P, Cunha AP, Azevedo F. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by telmisartan-hydrochlorothiazide. *Cutan Ocul Toxicol*. 2010;29(4):293-5.
22. Nykamp D, Winter EE. Olmesartan medoxomil-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2007;41(3):518-20.
23. Addo HA, Ferguson J, Frain-Bell W. Thiazide-induced photosensitivity: a study of 33 subjects. *Br J Dermatol*. 1987;116:749-60.
24. Robinson HN, Morison WL, Hood AF. Thiazide diuretic therapy and chronic photosensitivity. *Arch Dermatol*. 1985;121:522-4.
25. Reed BR, Huff JC, Jones SK, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med*. 1985;103:49-51.
26. Wollenberg A, Meurer M. Thiazide diuretic-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt*. 1991;42:709-12.
27. Goodrich AL, Kohn SR. Hydrochlorothiazide-induced lupus erythematosus: a new variant? *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:1001-2.
28. Frishman H, Brosnam BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse effects of cardiovascular drug therapy: part III. *Cardiol Rev*. 2002;10(6):337-48.
29. Patrizi A, Tabanelli M, Antonucci A, Neri I. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by pentoxifylline. *Int J Dermatol*. 2007;46(12):1310-2.
30. Antiga E, Melani L, Cardinali C, Giomi B, Caproni M, Francalanci S, Fabbri P. A case of lichenoid drug eruption associated with sildenafil citratus. *J Dermatol*. 2005;32(12):972-5.
31. Al-Shouli S, Abouchala N, Bogusz MJ, Al Tufail M, Thestrup-Pedersen K. Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):534-5.
32. Fathi R, Shamma HN, Fathi A. Clopidogrel-associated vasculopathic cutaneous reaction. *Dermatol Online J*. 2013;19(1):7.
33. Erpolat S, Nazli Y, Colak N, Yenidunya S. Leucocytoclastic vasculitis associated with clopidogrel. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(2):171-3.
34. Shetty RK, Madken M, Naha K, Vivek G. Leucocytoclastic vasculitis as a late complication of clopidogrel therapy. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 17;2013.

35. Cheema AN, Mohammad A, Hong T, et al. Characterization of clopidogrel hypersensitivity reactions and management with oral steroids without clopidogrel discontinuation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1445-54.
36. Mendez J, Sanchis ME, de la Fuente R, et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy*. 1998;53:999-1003.
37. Koch P, Hindi S, Landwehr D. Delayed allergic skin reactions due to subcutaneous heparin-calcium, enoxaparin-sodium, pentosan polysulfate and acute skin lesions from systemic sodium-heparin. *Contact Dermatitis*. 1996;34:156-8.
38. Litt JZ. Erupções medicamentosas: manual de referência. 11ª ed. Barueri: Manole; 2006. p.220.
39. Pua VS, Barnestson RS. Pravastatin-induced lichenoid drug eruption. *Australas J Dermatol*. 2006;47(1):57-9.
40. Litt JZ. Erupções medicamentosas: manual de referência. 11ª ed. Barueri: Manole; 2006. p.423.
41. Litt JZ. Erupções medicamentosas: manual de referência. 11ª ed. Barueri: Manole; 2006. p.460.
42. Vasconcelos OM, Campbell WW. Dermatomyositis-like syndrome and HMG-CoA reductase inhibitor (statin) intake. *Muscle Nerve*. 2004;30(6):803-7.
43. Litt JZ. Erupções medicamentosas: manual de referência. 11ª ed. Barueri: Manole; 2006. p.468-70.
44. Krasovec M, Elsner P, Burg G. Generalized eczematous skin rash possibly due to HMG-CoA reductase inhibitors. *Dermatology*. 1993;186(4):248-52.
45. Roger D, Rolle F, Labrousse F, Brosset A, Bonnetblanc JM. Simvastatin-induced lichenoid drug eruption. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(1):88-9.
46. Noël B, Panizzon RG. Lupus-like syndrome associated with statin therapy. *Dermatology*. 2004;208(3):276-7.
47. Oskay T, Kutluay L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by simvastatin. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):558-9.
48. Adams AE, Bobrove AM, Gilliam AC. Statins and "chameleon-like" cutaneous eruptions: simvastatin-induced acral cutaneous vesiculobullous and pustular eruption in a 70-year-old man. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(5):207-11.

Antidiabéticos

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

As reações adversas ao tratamento antidiabético ocorrem no escopo do uso de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais.

Reações cutâneas à insulina

Impurezas nas preparações insulínicas, a presença de proteínas bovinas ou porcinas, a molécula de insulina *per se*, preservativos das preparações ou aditivos podem causar reações alérgicas¹. O uso da insulina humana recombinante diminuiu a incidência de alergia à insulina, de forma que atualmente ela é referida em pouco menos que 1% dos doentes tratados com insulina².

As reações alérgicas à insulina podem ser classificadas como imediata local, generalizada, tardia ou bifásica¹.

- ♦ *Reação local imediata*: alcança seu máximo nos 15 a 30 minutos que se seguem à injeção e geralmente melhora dentro de 1 hora. Clinicamente ocorre eritema local, o qual se torna urticado. Essa reação tem sido relacionada à mediação pela IgE.
- ♦ *Reações generalizadas*: reações imediatas podem progredir para eritema generalizado e urticária. Anafilaxia é incomum¹.
- ♦ *Reações tardias*: são as reações de hipersensibilidade mais comuns. Geralmente surgem cerca de 2 semanas após o início da insulino-terapia, como um nódulo no local da injeção, ocorrendo 4 a 24 horas após a aplicação.

- ♦ *Reações bifásicas*: são reações raras e consistem em reações imediatas e uma reação local tardia, frequentemente com eventos generalizados que lembram a doença do soro¹. São consideradas um fenômeno de imunocomplexos tipo Arthus².

O tratamento de escolha das reações alérgicas localizadas e imediatas é a troca da insulina para um produto mais purificado³. Outras ferramentas terapêuticas incluem os anti-histamínicos, a adição de corticoide à insulina, descontinuação do tratamento, terapia de dessensibilização ou troca no sistema de entrega da insulina^{4,5}.

A reação imune mais importante é a anafilaxia mediada pela IgE, a qual pode ser manejada com a redução temporária na dose ou dessensibilização com insulina¹. A reação do tipo doença do soro responde ao uso de corticosteroides⁶.

Outras reações da insulinoterapia

Incluem complicações como queloides, pápulas hipertróficas, púrpura e pigmentação localizada¹.

A insulinoterapia pode também causar lipoatrofia e lipo-hipertrofia, que podem coexistir no mesmo paciente¹. A lipoatrofia consiste em áreas deprimidas e circunscritas de pele no local da injeção da insulina, as quais se instalam cerca de 6 a 24 meses após o início do tratamento¹. Crianças e mulheres obesas são mais frequentemente acometidas¹. Essa reação pode ser determinada por componentes lipolíticos na preparação comercial da insulina ou por um processo inflamatório mediado por imunocomplexos¹. Outras teorias envolvem criotrauma pela refrigeração da medicação, trauma mecânico devido ao ângulo da inserção da agulha, contaminação com o álcool da superfície da pele, ou produção local exagerada de fator de necrose tumoral alfa por macrófagos que é induzida pela injeção da insulina¹. Desde a introdução da insulina humana recombinante a lipoatrofia tem se tornado mais rara¹. A insulina de ação rápida parece causar menos lipoatrofia¹.

A lipo-hipertrofia clinicamente lembra lipoedema e apresenta-se como nódulos dérmicos macios no local das injeções frequentes¹. Sugere-se que a lipo-hipertrofia constitui uma resposta local à ação lipogênica da insulina e pode ser prevenida pela rotação dos locais de aplicação do medicamento¹.

Efeitos cutâneos dos análogos da insulina

Há relatos esporádicos de reações adversas com os análogos da insulina, como anafilaxia, vitiligo (insulina Lispro), alergia (insulina Glargine) e reação local⁷⁻¹¹.

Reações aos hipoglicemiantes orais

Primeira geração de sulfonilureias

A maioria das reações cutâneas aos hipoglicemiantes orais são referentes ao uso de sulfonilureias de primeira geração (em geral clorpropamida, tolbutamida)¹. Entre 1 e 5% dos doentes em uso dessas drogas acabam por desenvolver reações cutâneas adversas dentro de dois meses de tratamento¹. As erupções máculo-papulosas são as reações mais comuns e frequentemente desaparecem com a retirada da droga¹. Outras reações são caracterizadas por eritema generalizado, urticária, erupções liquenoides, eritema polimorfo, dermatite esfoliativa (eritrodermia), eritema nodoso e reações de fotossensibilidade¹. Mesmo se um teste de contato com fotossensibilização (*fotopatch test*) for negativo em um doente com reação de fotossensibilidade a estas drogas, deve-se trocá-la por outro agente não correlato¹.

Em 10 a 30% dos doentes usando clorpropamida, pode ocorrer *flushing* induzido por ingestão de álcool, o qual consiste em vermelhidão, cefaleia, taquicardia e ocasionalmente dispneia, os quais ocorrem cerca de 15 minutos após a ingestão da bebida alcoólica¹. Os sintomas normalmente desaparecem dentro de uma hora e essa reação parece exibir um padrão de herança autossômica dominante¹.

Segunda geração de sulfonilureias

Essas drogas são representadas por glipizida e limepirida e também¹ podem apresentar reações cutâneas adversas. As mais comuns com a glipizida são eczemas de fotossensibilidade, exantemas, urticária e prurido¹. São menos comuns com a glimepirida, e com essa droga já se relatou reação liquenoide¹².

Outros agentes hipoglicêmicos orais

- ◆ **Metformina:** droga derivada das biguanidas, de primeira escolha para o diabetes melito tipo 2. Pode causar erupções psoriasiformes, eritema polimorfo e vasculite leucocitoclástica, além de fotossensibilidade em 1 a 10% dos doentes, eritema, prurido e urticária¹³⁻¹⁷.
- ◆ **Acarbose:** relatos de eritema polimorfo pustulose exantemática generalizada aguda^{18,19}.
- ◆ **Tiazolidinedionas:** edema é o principal efeito adverso referido com essas drogas, que incluem a rosilitazona e a pioglitazona¹.

Referências bibliográficas

1. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleav Clin J Med*. 2008;75(11):772-87.
2. Ferringer T, Miller F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*. 2002;20:483-2.
3. Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:519-30.
4. Sibbald RG, Schachter RK. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol*. 1984;23:567-84.
5. Ferringer T, Miller F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*. 2002;20:483-92.
6. Grammer L. Insulin allergy. *Clin Rev Allergy*. 1986;4:189-200.
7. Barranco R, Herrero T, Tornero P, et al. Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy*. 2003;58:536-7.
8. Burge MR, Carey JD. Vitiligo associated with subcutaneous insulin lispro infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:275-6.
9. Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care*. 2003;26:2216.
10. Blumer IR. Severe injection site reaction to insulin detemir. *Diabetes Care*. 2006;29:946.
11. Darmon P, Castera V, Koeppel MC, Petitjean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir. *Diabetes Care*. 2005;28:2980.
12. Noakes R. Lichenoid drug eruption as a result of the recently released sulfonylurea glimepiride. *Australas J Dermatol*. 2003;44:302-3.
13. Koca R, Altinyazar HC, Yenidünya S, Tekin NS. Psoriasiform [sic] drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report. *Dermatol Online J*. 2003;9:11. Disponível em: http://dermatology.cdlib.org/93/case_reports/metformin/koca.html. Acesso em 30.07.2008.
14. Burger DE, Goyal S. Erythema multiforme from metformin. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1537.

15. Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1986;293:483.
16. Ben Salem C, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leucocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1685-7.
17. Litt JZ. *Litt's drug eruption reference manual*. London: Taylor and Francis; 2001.
18. Kono T, Hayami M, Kobayashi H, Ishii M, Taniguchi S. Acarbose-induced generalized erythema multiforme. *Lancet*. 1999;354:396-7.
19. Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Assier H, Pinquier L, Hochedez P, Dubertret L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by drugs with low-digestive absorption: acarbose and nystatin. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:439-42.

Aditivos alimentares, excipientes e adjuvantes em produtos farmacêuticos

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Na vida moderna somos diariamente expostos a possíveis “alérgenos” ou “químicos” ocultos representados pelos aditivos incorporados aos alimentos e aos excipientes ou ingredientes “inertes” adicionados aos produtos farmacêuticos. A literatura a respeito do tema é escassa e a relação denexo causal entre uma reação adversa e essas substâncias nem sempre é comprovada por provas de provocação em ensaios duplo-cegos e controlados com placebo, o que muitas vezes confere pouca força de evidência científica aos esparsos relatos de literatura que envolvem o tema. No entanto, iremos explorar o que a literatura médica tem abordado sobre esse assunto nas últimas três décadas em artigos de revisão aos quais tivemos acesso.

Aditivos alimentares

Estima-se que de 2.000 a 20.000 agentes sejam intencionalmente adicionados aos alimentos comuns¹⁻³. Essas substâncias são representadas por preservativos, estabilizantes, condicionantes, espessantes, agentes colorizantes, adoçantes, antioxidantes, flavorizantes, etc.¹. Em setembro de 2013 a base de dados da União Europeia sobre aditivos alimentares incluiu uma listagem de 378 aditivos reconhecidos nos alimentos⁴. O Food and Drug Administration (FDA) norte-americano mantém uma base de dados de cerca de 3.000 substâncias classificadas como “tudo o que é adicionado aos alimentos nos Estados Unidos”, e destas cerca de 1.800 substâncias são usadas para realçar o sabor dos alimentos⁵. Assim, o FDA classifica os aditivos em dois grupos de ingredientes⁵: (i) grupo I: substâncias que foram determinadas como seguras

para uso em alimentos antes de 1958, como, por exemplo, o nitrito de sódio e o nitrito de potássio usados para preservar carnes; (ii) grupo II: GRAS (*generally recognized as safe*), reconhecidos por especialistas como seguros, baseando-se em sua ampla história de uso antes de 1958 ou em evidências científicas publicadas, e entre estes encontram-se sal, açúcar, pimentas e condimentos, vitaminas, glutamato monossódico (GMS), entre outros.

Os aditivos alimentares são amplamente usados para facilitar e complementar uma grande variedade de métodos de produção na indústria alimentícia moderna⁶. As funções básicas dos aditivos são tornar o alimento mais seguro por preservá-lo de bactérias e prevenir sua oxidação e outras alterações químicas nos alimentos, além de melhorar seu aspecto e torná-lo mais agradável ao paladar⁶. A lista dos aditivos alimentares mais comuns pode ser visualizada na Tabela 1¹.

As reações adversas aos aditivos alimentares podem ocorrer de duas formas principais: (i) reações não imunes ou “intolerância alimentar” ou hipersensibilidade alimentar não alérgica; e (ii) reações imunes (alérgicas). Em 1995, a European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) especificou os requisitos para se denominar uma dada reação adversa como “intolerância alimentar”, e isso incluiu: a) os sintomas devem ser objetivamente reprodutíveis; b) não pode envolver mecanismo imune conhecido (não é alergia alimentar); e c) não ser decorrente de toxicidade alimentar⁷.

As reações alérgicas aos aditivos alimentares são uma parte das alergias alimentares⁶. A alergia alimentar (hipersensibilidade) ocorre por mecanismo imune que resulta da ingestão do alimento⁶. Comumente se desenvolve tolerância aos antígenos alimentares e quando essa tolerância falha, a alergia se desenvolve⁶.

As taxas de “intolerância alimentar” relatadas pelos próprios parentes de doentes infantis variam entre 7% e mais de 20%⁷. No entanto, entre crianças as taxas reais são estimadas entre 1 e 2%, quando se utilizam ensaios duplo-cegos, placebo-controlados de provocação alimentar⁷.

As reações alimentares não imunes podem ocorrer por diversos mecanismos, os quais podem ser resumidos como⁷:

1. Deficiências enzimáticas: a má absorção pode se apresentar como “intolerância alimentar” devido à incapacidade de se metabolizar substrato em

Tabela 1 Aditivos alimentares mais comuns

A. Antioxidantes Hidroxianisol butilado (BHA, <i>butylated hydroxyanisole</i>) Hidroxitolueno butilado (BHT, <i>butylated hydrotoluene</i>)
B. Solventes de extração Diclorometano (cloreto de metileno) Tricloroetileno (TCE)
C. Agentes aromatizantes Transanethole Benzil acetato (+) carvone e (-) carvone Etilmetilfenolglicidato
D. Colorizantes FD e corantes C Tartrazina (FD&C yellow #5) Eritrosina (FD&C red #3) Indigotina (FD&C blue #2)
E. Preservativos Benzoatos Sulfitos
F. Agentes adoçantes Aspartame Xarope de glicose hidrogenada Sacarina
G. Agentes espessantes Etilcelulose Goma de Karaya Goma de tragacanto
H. Miscelânea Fosfato de amônio, monobásico (ortofosfato de monoamônio) Polivinilpirrolidona (PVPP) ou polivinilpirrolidona insolúvel Bromato de potássio L-ácido tartárico, sais de magnésio, cálcio e amônio

excesso, como por exemplo a deficiência de aldeído desidrogenase causando intolerância ao álcool, fenilcetonúria ou intolerância à lactose. A intolerância à lactose em crianças pode se apresentar de forma transitória após uma gastroenterite, o que infelizmente é por vezes confundido

como alergia à proteína do leite de vaca, tanto pelos pais como por profissionais de saúde. O consumo excessivo de sucos de fruta (frutose) e alimentos livres de açúcar (*sugar free*) (sorbitol) pode causar diarreia osmótica, a qual frequentemente é diagnosticada como “intolerância alimentar”.

2. Efeitos farmacológicos: tem-se sugerido que alimentos ricos em aminas vasoativas (tiramina e histamina em queijos e alimentos preservados) podem induzir sintomas, tanto por ação direta como pela indução na liberação de histamina *in vivo* (presumivelmente via mecanismos não mediados pela IgE). No entanto, uma revisão sistemática da literatura de dez estudos elegidos concluiu por “nenhuma relação entre ingestão de aminas biogênicas e reações de intolerância alimentar”⁸.

Em torno de 2% da população norte-americana desenvolve sensibilidade ou outras reações adversas a aditivos alimentares^{9,10}. Em crianças com asma, a incidência de respostas é tão alta quanto 10%¹¹. As reações de hipersensibilidade imunologicamente mediadas e reações idiossincrásicas compreendem a maioria das respostas adversas aos aditivos alimentares⁸.

No Brasil, a agência reguladora sanitária (ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária) define como aditivo todo e qualquer ingrediente adicionado intencionalmente aos alimentos sem propósito de nutrir, com o objetivo de modificar as características físicas, químicas, biológicas ou sensoriais, durante fabricação, processamento, preparação, tratamento, embalagem, acondicionamento, armazenagem, transporte ou manipulação de um alimento¹². Essa definição está inserida no item 1.2 da Portaria SVS/MS n. 540, de 27/10/97. O próprio aditivo ou seus derivados podem se converter em um componente de tal alimento ao serem agregados. A definição não inclui os contaminantes ou substâncias nutritivas que sejam incorporadas ao alimento para manter ou melhorar suas propriedades nutricionais¹¹.

São aditivos inscritos na Farmacopeia Brasileira e reconhecidos pela ANVISA os produtos listados na Tabela 2.

Origem dos aditivos e meios de exposição

Os aditivos naturais derivados de plantas e fontes minerais incluem a cor caramelo, suco de frutas, clorofila, extratos annato B-G (cis-bixin em

Tabela 2 Substâncias inscritas como aditivos na Farmacopeia Brasileira

INS	Aditivo	Edição
100	Cúrcuma	2
101i	Riboflavina	2
102	Tartrazina, laca de Al	4
110	Amarelo ocase FCF, amarelo sunset, amarelo crepúsculo, laca de Al	4
120	Carmim, ácido carmínico, cochonilha, sais de Na, K, NH ₄ , Ca	4
123	Amaranto, bordeaux S, laca de Al	4
124	Ponceau 4R, laca de Al	4
127	Eritrosina, laca de Al	4
129	Vermelho 40, vermelho allura AC, laca de Al	4
132	Indigotina, laca de Al	4
133	Azul brilhante FCF, laca de Al	2
141ii	Clorofilina cúprica, sais de Na e K	4
153	Carvão vegetal	2
170i	Carbonato de cálcio	2
171	Dióxido de titânio	2
200	Ácido sórbico	4
210	Ácido benzoico	2 e 3
211	Benzoato de sódio	2 e 3
216	Para-hidroxibenzoato de propila, propilparabeno	2 e 3
218	Para-hidroxibenzoato de metila, metilparabeno	2 e 3
221	Sulfito de sódio	2
223	Metabissulfito de sódio	2
252	Nitrato de potássio, salitre, nitro	2 e 3
260	Ácido acético	2
261	Acetato de potássio	2
262i	Acetato de sódio	2
270	Ácido láctico (L-, D-, DL-)	2 e 3
281	Propionato de sódio	2
290	Dióxido de carbono	2
300	Ácido ascórbico, vitamina C	2 e 3
307	Tocoferol, alfa-tocoferol	2 e 3
327	Lactato de cálcio	2 e 3
330	Ácido cítrico	2

continua

Tabela 2 Substâncias inscritas como aditivos na Farmacopeia Brasileira (Continuação)

INS	Aditivo	Edição
331iii	Citrato trissódico, citrato de sódio	2 e 3
332ii	Citrato de potássio, citrato tripotássico	2
334	Ácido tartárico	2 e 3
338	Ácido fosfórico, ácido ortofosfórico	2
339ii	Fosfato dissódico, monofosfato dissódico, ortofosfato dissódico	2 e 3
339i	Fosfato monossódico, monofosfato de sódio, ortofosfato monossódico	2 e 3
341i	Fosfato monocálcio, fosfato monobásico de cálcio, ortofosfato monocálcico	2
341iii	Fosfato tricálcio, fosfato tribásico de cálcio, ortofosfato tricálcico	2 e 3
375	Ácido nicotínico	2 e 3
381	Citrato férrico amoniacal	2
401	Alginato de sódio	2 e 3
414	Goma arábica, goma acácia	2
416	Goma caraia, goma sterculia	2
420	Sorbitol	4
421	Manitol	2 e 4
422	Glicerina, glicerol	2 e 3
431	Estearato de polioxietileno (40)	2
432	Polisorbato 20	4
433	Polisorbato 80	4
434	Polisorbato 40	4
435	Polisorbato 60	4
440	Pectina amidada	2
461i	Metilcelulose	2 e 3
466	Carboximetilcelulose sódica	2 e 3
470 i	Estearato de magnésio (INS acordado pelas delegações)	2
491	Monoestearato de sorbitana	4
493	Monolaurato de sorbitana	4
494	Mono-oleato de sorbitana	4
495	Monopalmitato de sorbitana	4
500	Bicarbonato de sódio	3
501	Bicarbonato de potássio	3

continua

Tabela 2 Substâncias inscritas como aditivos na Farmacopeia Brasileira (Continuação)

INS	Aditivo	Edição
501i	Carbonato de potássio	2
504i	Carbonato de magnésio, carbonato básico de magnésio, estearato de magnésio (composto)	2 e 3
507	Ácido clorídrico	2
508	Cloreto de potássio	2 e 3
509	Cloreto de cálcio	2 e 3
510	Cloreto de amônio	2
529	Óxido de cálcio	2
530	Óxido de magnésio	2
539	Tiosulfato de sódio	2
553iii	Talco, metassilicato ácido de magnésio	2
570i	Ácido esterárico, ácido octadecanoico	2 e 4
586	Hexilresorcinol	2 e 3
901	Cera de abelha (branca e amarela)	2
903	Cera de carnaúba	2
905a	Óleo mineral	3
909	Esperma de baleia, <i>sperma cetacei</i> , <i>cera spermaceti</i>	2
954	Sacarina e seus sais de sódio, potássio e cálcio	2
1001iii	Cloreto de colina	2
1520	Propilenoglicol	2 e 4

INS: sistema internacional de numeração dos aditivos alimentares elaborado pelo Comitê do CODEX sobre aditivos alimentares e contaminantes de alimentos.

sementes da árvore tropical *Bixaorellan* L.), amarelo turmérico ou curcumina (extrato solvente da *Curcuma longa* L.), extrato de quilaia, algas secas, páprica e outros⁸.

Embora quase todos os aditivos alimentares sintéticos sejam derivados de aminas aromáticas sulfonadas, há também ácidos orgânicos e sais orgânicos, ou ácidos e sais inorgânicos. A gelatina, um aditivo comum, tem procedência no casco do gado. O ácido carmínico é um corante vermelho extraído dos corpos secos de fêmeas grávidas da cochonilha (*Dactylopiuscoccus* Costa), inseto cultivado nas plantações de cactos no Peru e nas Ilhas Canárias⁸. A bebida italiana Campari contém ácido carmínico⁸.

Alguns aditivos alimentares (em geral, nitratos) ocorrem naturalmente na natureza. Vegetais folhosos representam quase que 100% da ingestão humana diária de nitratos. A quantidade de nitratos que ocorre naturalmente nos alimentos não está regulada pelo FDA, porém os cálculos das ingestas diárias cumulativas estimadas de nitratos incluem nitratos de fontes naturais⁸. O Notame é um potencializador de aroma que é um dipeptídeo metil éster com uma potência de adoçar cerca de 30 a 60 vezes maior que o aspartame⁸.

Quantificação dos aditivos alimentares

A exposição humana aos aditivos alimentares é avaliada pelo consumo diário aceitável (ADI, *acceptable daily intake*) e pelo consumo diário estimado (EDI, *estimated daily intake*)⁸. O ADI é um padrão federal americano de exposição máxima dietética a um aditivo alimentar e constitui um índice derivado de estudos toxicológicos em animais ao longo da vida nos quais se avalia o nível de efeito adverso não observado (NOAEL, *no-observed-adverse-effect level*). O NOAEL é dividido por 100 para calcular-se o ADI. O EDI é um índice cumulativo derivado da concentração de aditivos em vários alimentos e da média diária de consumo destes alimentos⁸. O ADI e o EDI são calculados para cada aditivo de alimentos, e as concentrações de aditivos alimentares são ajustadas para refletir a adição de novos aditivos e alimentos⁸. Para ser aprovado pelo FDA, a soma de todos os EDI de um aditivo alimentar de todas as fontes não deve exceder o ADI⁸. Esses índices são usados primariamente para a avaliação de efeitos crônicos, como carcinogênese e mutagênese⁸. O ADI do glutamato monossódico (GMS) é de 120 mg/kg/dia⁸. O GMS pode estar associado a sintomas agudos em indivíduos sensíveis mesmo em pequenas doses⁸. Estudo randomizado e controlado encontrou uma ocorrência de sintomas da ordem de 33%, refletidos como cefaleia, fraqueza, dormência e formigamento com a ingestão de doses de 2,5 g de GMS¹³.

O ADI para nitratos é de 3,64 mg/kg/dia⁸. A grande maioria da ingestão de nitratos vem de folhas vegetais e menos de 1% dos aditivos alimentares⁸. O EDI para nitratos é de menos que 70% do ADI⁸. Essa janela de segurança pode explicar a ausência de associação entre nitratos e casos de câncer em humanos⁸. As respostas idiossincrásicas aos aditivos alimentares (tais como meta-hemoglobinemia) são não imune e dose-independentes⁸.

Abordaremos oito grupos de aditivos alimentares que podem desencadear reações alérgicas⁶: 1) antioxidantes, 2) agentes colorizantes, 3) emulsificantes e estabilizantes, 4) solventes, 5) agentes de revestimento, 6) preservativos, 7) agentes adoçantes e 8) espessantes. Embora classificados em grupos separados, muitos agentes têm mais que uma função ou efeito, de forma que se sobrepõem em algumas categorias⁶. Por exemplo, o álcool benzil é um solvente e também aromatizante⁶. Alguns dos aditivos alimentares também são usados em cosméticos, medicamentos e até na fabricação de mobiliário, entre outros⁶. Alguns aditivos podem causar reação por inalação ou mesmo aplicação tópica, ou por outras diferentes vias, mesmo se não ingeridos⁶.

Antioxidantes

São usados para retardar o início ou a progressão do processo de ranço das gorduras, de alimentos que contêm óleos ou gorduras. São utilizados para evitar a oxidação que descolore os alimentos e os torna acastanhados e prevenir alterações nas características dos alimentos causadas pela exposição ao ar⁶. Os mais amplamente utilizados são hidroxianisol butilado (BHA; E320), hidroxitolueno butilado (BHT; E321), docecilgallato (E312), octilgallato (E311) e propilgallato (E310)⁶. Na Tabela 3 podemos observar as reações alérgicas ou sintomas imputados aos agentes antioxidantes.

Agentes colorizantes

Os corantes são utilizados para preservar ou aumentar a cor do alimento e podem ser sintéticos ou naturais. Os naturais geralmente são extraídos de fontes botânicas e frequentemente contêm vários pigmentos⁶. Os agentes colorizantes podem causar reações imunes (imediatas ou tardias) e não imunes,

Tabela 3 Reações alérgicas e sintomas causados por antioxidantes

Antioxidante	Reação adversa relatada
Hidroxianisol butilado (BHA; E320), hidroxitolueno butilado (BHT; E321)	Desencadeadores de urticária crônica ¹⁴ e dermatite de contato ¹⁵⁻¹⁷
Gallatos ⁶	Dermatite de contato ¹⁸ , queilite ¹⁸ , precipitação de lesões orais liquenoides ¹⁹

com uma prevalência populacional entre 0,14 e 2%⁶. Os mais frequentemente empregados são os seguintes: 4-hexilresorcinol (E586), annatto/bixin/norbixin E160(b), indigotina/indigo carmina (E132), cochinilea/ácido carmínico/carminas (E120), Ponceau 4R/Cochineal Red A (E124), tartrazina (E102), Allura vermelho AC (E129), lactato ferroso (E585), eritrosina (E127), Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S (E110), riboflavina-5'-fosfato [E101(ii)], Fast Green FCF (E143) e FD&C Yellow 10 [Quinolina Yellow WS (E104)]⁶. As reações alérgicas ou sintomas relacionados aos agentes colorizantes estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 Reações alérgicas ou sintomas relacionados aos agentes colorizantes⁶

Agentes colorizantes	Reação adversa relatada
4-hexil resorcinol	Dermatite de contato
Annatto/bixin/norbixin E160(b)	Desencadeador de urticária crônica, anafilaxia grave, síndrome do cólon irritável
Indigotina/indigo carmina (E132)	Anafilaxia grave, asma ocupacional, urticária
Cochinilea/ácido carmínico/carminas (E120)	Asma ocupacional e rinoconjuntivite, urticária, asma, anafilaxia e dermatite de contato
Ponceau 4R/Cochineal Red A (E124)	Anafilaxia, desencadeamento de vasculite leucocitoclástica (VLC), desencadeamento de urticária crônica e angioedema
Tartrazina (E102)	Desencadeamento de sintomas em doentes asmáticos, urticária crônica e angioedema, desencadeamento de dermatite atópica, erupção por droga, anafilaxia, desencadeamento de púrpura pigmentosa crônica e de vasculite leucocitoclástica (VLC)
Allura vermelho AC (E129)	Desencadeamento de urticária crônica e angioedema, desencadeamento de vasculite leucocitoclástica (VLC), rinoconjuntivite
Lactato ferroso (E585)	Anafilaxia
Eritrosina (E127)	Desencadeamento de urticária crônica e angioedema, desencadeamento de rinite vasomotora crônica
Sunset Yellow FCF/Orange Yellow S (E110)	Desencadeamento de urticária crônica e angioedema, desencadeamento de vasculite leucocitoclástica (VLC) e agravo de granulomatose orofacial
Riboflavina-5'-fosfato [E101(ii)]	Urticária e anafilaxia
Fast Green FCF (E143) e FD&C Yellow 10 [Quinolina Yellow WS (E104)]	Desencadeamento de vasculite leucocitoclástica (VLC)
Carmosina	Agravo de granulomatose orofacial
Azul patente V	Urticária

Emulsificantes e estabilizantes

A função destes agentes é facilitar a mistura comum de ingredientes que normalmente não se misturariam, especialmente gordura e água⁶. A mistura de fases aquosas e lipídicas imiscíveis é mantida pelos estabilizantes e torna-se miscível⁶. Esses aditivos são essenciais em muitos produtos, como sorvetes, maionese e chocolate⁶. Os mais comuns são os ésteres glicérol de resinas da madeira (E445), lactilato-2-esteriol sódico (E481) e lecitina (E322)⁶, e estão demonstrados na Tabela 5 as principais reações ou sintomas a eles relacionados.

Solventes

São utilizados na produção de aditivos alimentares para torná-los mais úteis e efetivos sem alterar sua função⁶. Os mais utilizados são o propano-1,2-diol/propilenoglicol (PG) (E1520) e o álcool benzílico (E1519). Os efeitos adversos mais relatados são demonstrados na Tabela 6.

O álcool benzílico é utilizado em uma ampla variedade de alimentos, cosméticos, componente de fragrâncias, produtos de plantas e medicamentos⁶. Pode causar dermatite de contato tardia, bem como imediata, reações urticariformes e sistêmicas^{31,32}. O álcool benzílico é um componente do bálsa-

Tabela 5 Reações alérgicas e sintomas relacionados aos emulsificantes e estabilizantes

Agentes estabilizantes e emulsificantes	Reação adversa relatada
Ésteres de glicerol das resinas de madeira	Dermatite de contato ^{20,21}
Estearoil-2-lactilato sódico	Dermatite de contato ²²
Lecitina	Dermatite atópica, asma, distúrbios gastrintestinais, asma ocupacional, urticária ²³⁻²⁸

Tabela 6 Reações adversas aos solventes nos alimentos

Agentes solventes	Reação adversa relatada
Propano-1,2-diol/propilenoglicol (PG)	Dermatite de contato sistêmica ²⁹ , dermatite de contato ³⁰
Álcool benzílico	Dermatite de contato ³¹ , urticária ³² e anafilaxia ³²

mo do Peru, bem como de medicamentos com creme de pimecrolimo, colorantes de cabelos semipermanentes, cremes antibacterianos e antimicóticos, corticosteroides tópicos, filtros solares, sprays analgésicos, agentes esclerosantes, adesivo expóxi, comprimidos de vitamina B12 e óleos de corte⁶. Há registro de reação de hipersensibilidade com dermatite de pálpebras ao álcool benzílico na preparação comercial de toxina botulínica (Botox[®])³³. Há de se recordar que pacientes alérgicos previamente ao bálsamo do Peru podem ter problemas com medicamentos injetáveis que contenham álcool benzílico.

Agentes de revestimento

Também conhecidos como agentes de polimento, estas substâncias são aditivos alimentares que propiciam aspecto lustroso ou revestem o alimento, dando proteção⁶. A maioria deles baseia-se em ceras, e os principais são o Shellac (E904), a cera de carnaúba (E903) e a cera de abelha amarela ou branca (E901). O Shellac é uma secreção de resina da fêmea do inseto *Laccifer lacca*, a qual atua como revestimento em batons, laquês de cabelo e máscaras, bem como em material de impressão dentária, revestimento de produtos de liberação lenta e acabamento em capas de livros, podendo provocar irritações ou alergia por sensibilização. Os agentes de revestimento têm suas principais reações e sintomas descritos na Tabela 7.

Preservativos

São agentes antimicrobianos utilizados para preservar os alimentos ao inibirem o crescimento de microrganismos e a putrefação alimentar, e incluem fungicidas, inibidores de fungos filamentosos e leveduras. Os mais

Tabela 7 Reações alérgicas e sintomas atribuídos aos agentes de revestimento⁶

Agentes de revestimento	Reação adversa relatada
Shellac	Dermatite de contato, queilite de contato
Cera de carnaúba	Dermatite de contato, dermatite de contato sistêmica e queilite
Cera de abelha	Dermatite de contato sistêmica e queilite, dermatite atópica e sensibilização profissional

amplamente utilizados são os parabenos, sulfitos, dióxido de enxofre, benzoatos e seus sais⁶, os quais podem produzir vários efeitos adversos e sintomas variados, descritos no Tabela 8.

Sulfitos

Os sulfitos são agentes utilizados em grande variedade de compostos comerciais. De fato, o dióxido de enxofre (SO₂) tem sido usado como desinfetante e purificador desde tempos ancestrais³⁴. O primeiro relato na literatura do uso do SO₂ como um preservativo alimentar data de 1664, quando sugeriu-se que tonéis deveriam ser preenchidos com sidra enquanto eles ainda continham SO₂, para prevenir deterioração³⁴. Atualmente os sulfitos e derivados são amplamente utilizados na indústria predominantemente como agentes para se evitar descoloração acastanhada nos alimentos, ou seja, como antioxidantes e preservativos, bem como na indústria farmacêutica. Essas substâncias podem provocar uma ampla variedade de sintomas

Tabela 8 Reações alérgicas e/ou sintomas atribuídos aos preservativos

Preservativos	Reação adversa relatada
Parabenos Parabenos [metil (E218)/etil (E214)/propil p-hidroxibenzoato (E216)] e seus sais [etil p-hidroxibenzoato sódico(E215)/metil p-hidroxibenzoato sódico (E219)/propil p-hidroxibenzoato sódico (E217)]	Dermatite de contato, dermatite de contato sistêmica, desencadeantes de reações asmáticas em pessoas com asma
Sulfitos e dióxido de enxofre Sulfitos e dióxido de enxofre [sulfito sódico (E221)/sulfito de hidrogênio sódico (E222)/metabissulfito sódico (E223)/metabissulfito de potássio (E224)/sulfito (E226)/sulfito de hidrogênio cálcico (E227)/sulfito de hidrogênio potássico (E228)/ dióxido de enxofre (E220)]	Dermatite de contato, urticária, rinite, anafilaxia, angioedema e desconforto abdominal, vasculite leucocitoclástica, asma ocupacional, desencadeante de reações asmáticas em pacientes asmáticos (especialmente broncoconstrição)
Benzoatos Ácido benzoico e seus sais (benzoatos) [ácido benzoico (E210)/benzoato de sódio (E211)/benzoato de potássio (E212)/benzoato de cálcio (E213)]	Dermatite de contato, urticária, desencadeante de reações asmáticas em pacientes asmáticos (especialmente broncoconstrição), desencadeante de prurido generalizado, desencadeante de rinite crônica vasomotora
Lisozima	

que incluem dermatites, urticária, *flushing*, hipotensão, dor abdominal e diarreia, embora a grande maioria dos relatos se refira ao desencadeamento de broncoconstrição em doentes com asma³⁴. A maioria das pessoas consome sulfitos por meio de alimentos e bebidas que os contêm como aditivos (Tabela 9), além de medicamentos (Tabela 10) e também em processo de industrialização (Tabela 11)³⁴.

Em conclusão, a frequência da sensibilidade aos sulfitos e a extensão pela qual estes agentes químicos são utilizados em alimentos, bebidas, medicamentos e na indústria sugerem que estas reações de sensibilidade têm clara importância clínica³⁴. Alternativas de substâncias que não contenham sulfitos nos alimentos, bebidas, medicamentos e cosméticos existem e a adoção dessas medidas preventivas de exposição a sulfitos podem ser implementadas por pacientes sensíveis³⁴.

Tabela 9 Fontes de sulfitos nos alimentos

Bebidas: bebidas engarrafadas e sucos de fruta, sidra, cerveja, vinho
Outros líquidos: preparações comerciais de limão e suco de limão, vinagre e suco de uva
Frutas: frutas secas e barras de frutas
Alimentos comerciais: batatas secas, molhos, cebolas picadas, pickles, presunto, pão, massa e pizza e tortas
Saladas e saladas de frutas
Crustáceos
Carnes: carnes em pratos feitos, salsichas
Outros alimentos: gelatina, coco

Tabela 10 Uso medicamentoso e cosmético dos sulfitos

Cosméticos: colorantes de cabelos, soluções domésticas de permanentes, clareadores de pele, loções de bronzeamento artificial, cremes anti-idade e umectantes, limpeza facial, cremes para a área dos olhos, limpeza corporal, spray de cabelos, perfumes, bronzeadores e blush
Medicamentos: antifúngicos tópicos e cremes de corticosteroides e pomadas, adrenalina, isoprenalina, isoproterenol, fenilefina, dexametasona e corticoides injetáveis, dopamina, anestésicos locais, propofol, antibióticos aminoglicosídeos, metoclopramina, doxiciclina e complexo B

Tabela 11 Uso industrial dos sulfitos

Indústria	Usos
Alimentos e bebidas	Preservação e esterilização, refino do açúcar
Vinicultura	Esterilização no processo de fermentação
Química fotográfica	Formulação e proteção de fixadores
Lavanderia e tinturaria	Antiperda de cor
Couros	Agente acidificante da tinturaria de couros, solubilizante de taninos, redução do cromo
Têxtil	Branqueamento, desclorinização
Mineração	Flotação
Papelaria	Tratamento da água, branqueamento da madeira
Tratamento de efluentes	Redução dos sais de cromo
Manufatura química	Na manufatura de sulfossuccinatos e bissulfito formaldeído sódico e agente de sulfometilação
Manufatura da borracha	Anticoagulante do látex
Soluções parenterais	Prevenção da oxidação da adrenalina
Tratamento da água	Desinfecção e neutralização

Agentes adoçantes

Como o nome explicita, sua função é adocicar os alimentos. Podem ser classificados em naturais (nutritivos) ou artificiais (não nutritivos). Os agentes adoçantes aqui abordados são o aspartame (E951), o sal de aspartame-acessulfame (E962), xilitol (E967) e eritritol (E968)⁶. Além das suas funções adoçantes, esses agentes podem atuar como acentuadores de sabor, exceto o xilitol⁶. Na Tabela 12 podemos observar as reações adversas e sintomas relacionados aos agentes adoçantes.

Tabela 12 Agentes adoçantes e reações adversas relacionadas

Agentes adoçantes	Reação adversa relatada
Aspartame	Dermatite de contato sistêmica ³⁴ , dermatite de contato ³⁵
Sais do aspartame	_____
Xilitol	Dermatite de contato alérgica ³⁶
Eritritol	Urticária ³⁷

Espessantes

Os espessantes são substâncias usadas na produção de soluções viscosas ou dispersões, para dar corpo ao produto, melhorar a consistência ou estabilizar as emulsões⁶. As substâncias utilizadas como agentes espessantes são: hemicelulose de soja (E426), alginato propano-1,2-diol/alginato de propileno glicol (E405), goma de karaya (E416), goma de acácia/goma arábica (E414), goma de guar (E412), goma de alfarroba (E410) e goma de tragacanto (E413), pectina, konjac. As reações adversas a esses agentes estão relacionadas na Tabela 13.

Agentes aromatizantes

Estes agentes propiciam impressão sensorial de paladar e olfato agradável a um alimento ou outra substância⁶. O principal agente utilizado é o

Tabela 13 Reações adversas e sintomas relacionados aos espessantes

Agentes espessantes	Reação adversa relatada
Hemicelulose de soja	—
Alginato propano-1,2-diol/alginato de propileno glicol (E405)	Reações cutâneas moderadas
Goma de karaya (E416)	Dermatite de contato, rinite vasomotora, asma brônquica, urticária, distúrbios gastrintestinais, sintomas alérgicos respiratórios (congestão nasal, tosse e sibilância)
Goma de acácia/goma arábica (E414)	Urticária e angioedema, rinite vasomotora, asma, asma ocupacional, anafilaxia, rinite vasomotora, sintomas alérgicos respiratórios (congestão nasal, tosse e sibilância)
Goma de guar (E412)	Asma ocupacional, rinite ocupacional e anafilaxia
Goma de alfarroba (E410)	Urticária, angioedema, distúrbios gastrintestinais e angioedema
Goma de tragacanto (E413)	Urticária, rinite vasomotora, asma, distúrbios gastrintestinais, angioedema
Pectina	Asma ocupacional, anafilaxia
Konjac	Asma ocupacional, urticária e sintomas alérgicos respiratórios (congestão nasal, tosse e sibilância), pneumonite de hipersensibilidade

glutamato monossódico (GMS), cujas reações relatadas são³⁵⁻⁴⁸: desencadeamento de granulomatose orofacial, desencadeamento de reações asmáticas, urticária, angioedema e rinite.

O glutamato monossódico (GMS), também conhecido como glutamato sódico, é um sal sódico do ácido glutâmico, o qual é um aminoácido não essencial de ocorrência natural⁶. É usado como aditivo alimentar em alimentos comercializados como potencializador do aroma e sabor de alimentos proteáceos como frutos do mar, sopas, molhos, aves e carnes. Em 1968, o GMS foi relatado como o agente responsável pela “síndrome do restaurante chinês”, caracterizada pela tríade de palpitações, fraqueza generalizada e alterações sensoriais que se originam no dorso do pescoço e irradiam para braços e dorso⁶. Posteriormente relacionou-se com crises de asma. Em 1997, o FDA americano recomendou que a “síndrome do restaurante chinês” passasse a ser denominada “complexo de sintomas relacionados ao GMS”⁴⁹. No entanto, estudos controlados não confirmaram esse padrão de resposta ao GMS, sugerindo que essa substância possa produzir sintomas somente em determinadas populações (em geral, indivíduos atópicos ou asmáticos)¹⁰. Sintomas transitórios (complexo de sintomas relacionados ao GMS) incluem dormência, sensação de queimação, formigamento, sensação de aperto facial, dor no peito, dor de cabeça, náuseas, palpitações, tonturas e fraqueza¹⁰. Esses efeitos podem resultar da estimulação induzida por GMS nos receptores dos nervos periféricos no esôfago¹⁰.

Excipientes ou ingredientes “inertes” adicionados aos produtos farmacêuticos

Os produtos farmacêuticos frequentemente contêm agentes que são adicionados ao princípio ativo com uma variedade de propósitos, incluindo melhora no aspecto do produto, biodisponibilidade, estabilidade e palatabilidade do produto^{50,51}. Assim, excipiente – ou “inativo” constituinte – é uma substância sem poder ou finalidade terapêutica, usada para diferentes propósitos como acima exposto. Excipientes utilizados em produtos de uso por via oral ou interna podem ser representados por preservativos, corantes, aromatizantes, adoçantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes e antioxidantes, tais como os utilizados em alimentos, como aditivos alimentares. Eles mantêm o medicamento li-

vre de microrganismos e próprio para o consumo por longos períodos, além de torná-lo palatável e, assim, favorecer a adesão ao tratamento⁵¹.

A indústria farmacêutica utiliza milhares de excipientes⁵¹. Um estudo conduzido na Inglaterra encontrou 3.816 substâncias em uma amostra de 12.132 medicamentos^{51,52}. Das amostras avaliadas foram obtidas 710 diferentes cores, 896 diferentes sabores e 140 diferentes odores⁵².

A maioria dos excipientes é utilizada em baixas concentrações, de forma que a frequência das reações adversas é baixa^{51,53}. No entanto, eles podem desencadear efeitos indesejados devido à intolerância (um mecanismo não imune que leva a reações anafilactoides e idiossincrásicas) ou alergias (mecanismo imune que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia)^{51,54}. Na prática clínica, a maioria dessas reações é confundida erroneamente com um efeito indesejado do princípio ativo⁵¹.

Grande parte da massa ou do volume das medicações de uso oral ou parenteral é constituída pelos excipientes⁵⁰. Em torno de 773 agentes químicos foram aprovados pelo FDA para serem usados como ingredientes inativos (excipientes) em formulações medicamentosas⁵⁵.

Os problemas mais comumente atribuídos a excipientes ocorrem sob a forma de broncoespasmo induzido pelo cloreto de benzalcônio contido em drogas antiasmáticas, convulsões e cefaleia induzidas pelo aspartame, reações de sensibilidade cruzada induzidas pela sacarina em crianças com alergia às sulfonamidas, toxicidade pelo álcool benzílico em neonatos recebendo infusões contínuas em doses altas com medicamentos preservados, reações cruzadas relacionadas a corantes em crianças com intolerância ao ácido acetilsalicílico, diarreia induzida por lactose, hiperosmolaridade induzida pelo propilenoglicol e acidose láctica⁵⁰.

Os excipientes mais frequentemente relacionados a reações adversas ou sintomas são⁵⁰: sulfitos, cloreto de benzalcônio, veículos de drogas utilizadas em spray oral ou nasal (os quais contêm clorofluorocarbonos, trioleato sorbitan, ácido oleico, lecitina de soja), adoçantes artificiais como aspartame e sacarina, preservativos como o álcool benzílico, corantes, lactose e propilenoglicol.

- ♦ Sulfitos: podem produzir sibilância, dispneia, opressão torácica em doentes com hiper-reatividade de vias aéreas. Descrevem-se reações anafilac-

toides. Raramente as reações a sulfitos ocorrem em doentes sem prévia reatividade das vias aéreas. Os aerossóis broncodilatadores dosimetrados não contêm sulfitos⁵⁰. Drogas parenterais podem conter sulfitos, como cloreto de adrenalina, epinefrina, Epipen® e Epipen Jr®, Isuprel® solução e injetável, porém raramente produzem reações em decorrência das pequenas quantidades de sulfitos presentes⁵⁰.

- ◆ Cloreto de benzalcônio: é utilizado como um preservativo bactericida em soluções de broncodilatadores e beclometasona em alguns países e pode provocar broncoconstrição, de início rápido e duração prolongada se comparado aos sulfitos⁵⁰ e frequentemente acompanhada de tosse e sensação de queimação, sendo ocasionais o prurido e *flushing* facial⁵⁰.
- ◆ Sacarina: é um derivado o-tolueno sulfonamida, que pode ocasionar prurido e urticária mais frequentemente, porém também eczema, fotossensibilidade, prurigo, sibilância, náusea, diarreia, bolhas na língua, taquicardia, erupção fixa medicamentosa, cefaleia e neuropatia sensorial⁵⁶⁻⁶⁰.

Síndrome autoimune/autoinflamatória induzida por adjuvantes (síndrome de Shoenfeld – ASIA, Autoimmune/autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants)

Adjuvantes são produtos utilizados por décadas para melhorar a resposta imune a antígenos vacinais. A palavra “adjuvante” vem do latim *adjuvare*, cujo significado é “ajudar”, ou seja, aumentar a resposta imune quando dada junto com antígenos. Aqui abordaremos aspectos relacionados a reações adversas a adjuvantes e outros produtos injetados na pele e no tecido subcutâneo.

Diversas complicações sistêmicas ou disseminadas têm sido relatadas com diferentes materiais empregados para preenchimento dermossubcutâneo em cosmiaatria e em vacinas contra agentes infecciosos, produzindo respostas imunes hiper-reativas, especialmente com injeções de fluido de silicone de grau médico e outros géis de silicone, com certos géis de acrilamida, colágeno bovino e certos compostos com ácido hialurônico e adjuvantes com alumínio em vacinas⁶¹⁻⁶³. Essas complicações foram denominadas ASIA ou síndrome de Shoenfeld, cujos critérios diagnósticos sugeridos estão dispostos na Tabela 14.

Tabela 14 Critérios diagnósticos sugeridos ao diagnóstico da síndrome de Shoenfeld (ASIA)

Critérios maiores	Exposição a um estímulo externo (infecção, vacina, silicone e adjuvante) previamente às manifestações clínicas
	Aparecimento de manifestações clínicas “típicas”: <ul style="list-style-type: none">– Mialgia, miosite ou fraqueza muscular– Artralgia e/ou artrite– Fadiga crônica, sono não repousante ou distúrbios do sono– Manifestações neurológicas– Bloqueio cognitivo e perda da memória– Pirexia e boca seca
	Remoção do agente desencadeador induz melhora
	Biópsia típica de órgãos internos
Critérios menores	Aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos direcionados ao adjuvante suspeito
	Outras manifestações clínicas (isto é, síndrome do cólon irritável)
	HLA específico (HLA DRB1, HLA DQB1)
	Progressão de uma doença autoimune (p. ex., esclerose sistêmica, esclerose múltipla)

Para o diagnóstico devem estar presentes dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios menores.

Esta síndrome engloba sintomas que aparecem seguindo a exposição crônica a silicone, tetrametilpentadecano, pristaina, alumínio e outros adjuvantes utilizados em vacinas⁶⁴⁻⁶⁶. A síndrome ASIA compreende quatro condições conhecidas: siliconose, síndrome da guerra do Golfo, síndrome da miofasciíte macrofágica e fenômeno pós-vacinal, os quais têm em comum uma história de exposição prévia a um agente adjuvante e um grupo de características clínicas similares⁶⁷. O alumínio utilizado como adjuvante em vacinas parece se destacar como agente com função patogênica nesta condição⁶⁷. Apesar de ter sido considerado seguro por cerca de 90 anos, atualmente sabe-se que é um indutor de células dendríticas e ativação do complemento, o que pode aumentar a secreção de citocinas e quimiocinas no local da injeção e a secreção de citocinas de padrão Th1 e polarizar a produção de citocina de células Th17 tais como a IL12⁶⁷. Todos esses efeitos conduzem a uma resposta autoimune⁶⁷.

Nos últimos anos têm-se avolumado as descrições de eventos autoimunes ou autoinflamatórios que podem ser enquadrados dentro da

síndrome ASIA, que são decorrentes do uso de diversas vacinas, como a vacina contra hepatite B⁶⁷ e contra o papilomavírus humano (HPV)⁶⁸, tendo este último o papel de induzir falência ovariana primária via envolvimento de autoimunidade.

A vacina da hepatite B tem sido utilizada de forma rotineira nos últimos 20 anos, apresentando reações adversas que, embora em sua maioria sejam localizadas e transitórias, têm eventos principais que podem incluir fenômenos autoimunes, como⁶⁹: eritema nodoso, líquen plano⁷⁰, granuloma anular⁷⁰, vasculite, glomerulonefrite, síndrome de Evans, púrpura trombocitopênica, artrite reumatoide e artrite reativa como manifestações pós-vacinais. Além disso, desordens desmielinizantes autoimunes como esclerose múltipla, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, bem como outras doenças autoimunes francas incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, podem ocorrer de forma variada, embora com frequência esporádica⁶⁹. Desde o surgimento do conceito da síndrome ASIA tem se tornado palpável o sentimento de que vários efeitos adversos das vacinas não tinham até então sido reconhecidos⁷¹.

Assim, pode-se lançar a hipótese de que as vacinas podem desencadear o desenvolvimento de síndrome clinicamente manifesta em uma relevante porcentagem de doentes que sofrem de doença autoimune bem definida⁷¹. A vacinação por si só não parece necessariamente conduzir a uma doença autoimune bem conhecida, mas, sim, provoca um conjunto de sinais e sintomas que podem ser englobados dentro da chamada síndrome ASIA⁷¹. Os adjuvantes das vacinas parecem determinar um mecanismo que envolve mimetismo molecular e uma ativação imune latente em um indivíduo geneticamente suscetível⁷¹.

Historicamente, o primeiro adjuvante foi o óleo mineral, que aumentava a resposta imune quando fornecido com *Salmonella typhimurrium* inativada. O alumínio em sal foi usado para precipitar o toxoide diftérico e aumentou o nível de resposta de anticorpos quando administrado com antígenos precipitados com alumínio. Desde 1930, o sal de alumínio tem sido utilizado como adjuvante na vacina difteria-tétano-pertussis (DTaP). Um novo adjuvante chamado MF59, um tipo de emulsão de óleo em água, foi desenvolvido para vacina contra influenza para idosos (Fluad), e alguns sais de alumínio são utilizados como adjuvantes nas vacinas contra hepatite B, gripe pandêmica e contra

o papilomavírus humano⁷². O adjuvante oleoso da vacina contra a influenza pandêmica induziu uma maior resposta de anticorpos do que a vacina com adjuvante com alumínio, porém também uma maior incidência de eventos adversos, especialmente em relação a reações locais⁷².

Recentes investigações têm verificado que a atividade do adjuvante é conferida pela estimulação da imunidade inata e/ou *inflammasome*, resultando em indução de citocinas e captação do antígeno por monócitos e macrófagos⁷².

Dentro deste grande grupo de substâncias empregadas como adjuvantes há fragmentos de agentes infecciosos, hormônios, alumínio e seus sais, silicone, mercúrio (thimerosal), sorbitol, albumina, neomicina e o esqualeno, que é um óleo natural obtido de tecido de tubarão e que constitui um dos adjuvantes das vacinas anti-influenza⁷². Em estudo bem desenhado, Katzav A et al.⁷³ demonstraram a capacidade do adjuvante em induzir autoimunidade em camundongos propensos. Quando o adjuvante foi injetado em camundongos transgênicos para o fator V de Leiden, houve indução de produção de anticorpos antifosfolípidos⁷³.

Assim, há vários indícios de que os adjuvantes das vacinas possam estar associados a um maior risco de eventos adversos autoimunes/inflamatórios após as imunizações⁷³.

Referências bibliográficas

1. Simon RA. Adverse reactions to food additives. *NER Allergy Proc.* 1986;7(6):533-42.
2. Collins-Williams C. Intolerance to additives. *Ann Allergy.* 1983;51:315-6.
3. Levantine A, Almeyda J. Cutaneous reactions to food and drug additives. *Br J Dermatol.* 1974;91:359-62.
4. European Commission. Food additives. Disponível em: http://ec.europa.eu/food/food/fAEF/additives/index_en.htm.
5. International Food Information Council (IFIC) and U.S. Food and Drug Administration. Overview of food ingredients, additives & colors. Disponível em: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm094211.htm#qacolor>.
6. Gultekin F, Doguc DK. Allergican immunologic reactions to food additives. *Clin Ver Allerg Immunol.* 2013;45:6-29.
7. Turner PJ, Kemp AS. Intolerance to food additives – does it exist? *J Ped Chil Health.* 2012;48: E10-E14.
8. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:233-40.
9. Madsen C. Prevalence of food additive intolerance. *Hum Exp Toxicol.* 1994;13:393-9.

9. Ragan C, Barceloux DG. Food additives and sensitivities. *Dis Mon.* 2009;55:292-311.
10. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy.* 1994;49:31-7.
11. ANVISA. Aditivos alimentares. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/faqdinamica/index.asp?Secao=Usuario&usersecoes=28&userassunto=40>.
12. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, et al. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Aller Clin Immunol.* 1997;99:757-62.
13. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(4 Pt 1):570-5.
14. Orton DI, Shaw S. Allergic contact dermatitis from pharmaceutical grade BHA in timodine, with no patch test reaction to analytical grade BHA. *Contact Dermatitis.* 2001;44(3):191-2.
15. Le Coz CJ, Schneider GA. Contact dermatitis from tertiary-butylhydroquinone in a hair dye, with cross-sensitivity to BHA and BHT. *Contact Dermatitis.* 1998;39(1):39-40.
16. White IR, Lovell CR, Cronin E. Antioxidants in cosmetics. *Contact Dermatitis.* 1984;11(5):265-7.
17. García-Melgares ML, de la Cuadra J, Martín B, Laguna C, Martínez L, Alegre V. Sensitization to gallates: review of 46 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(10):688-93.
18. Lomaga MA, Polak S, Grushka M, Walsh S. Results of patch testing in patients diagnosed with oral lichen planus. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(2):88-95.
19. Bonamonte D, Foti C, Angelini G. Contact allergy to ester gums in cosmetics. *Contact Dermatitis.* 2001;45:110-1.
20. Goossens A, Armingaud P, Avenel-Audran M et al. An epidemic of allergic contact dermatitis due to epilating products. *Contact Dermatitis.* 2002;47:67-70.
21. Jensen CD, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from sodium stearoyl lactylate, an emulsifier commonly used in food products. *Contact Dermatitis.* 2005;53(2):116.
22. Palm M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Denery-Papini S, Frémont S. Food allergy to egg and soy lecithins. *Allergy.* 1996;54(10):1116-7.
23. Renaud C, Cardiet C, Dupont C. Allergy to soy lecithin in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22(3):328-9.
24. Lavaud F, Perdu D, Prévost A, Vallerand H, Cossart C, Passemard F. Baker's asthma related to soybean lecithin exposure. *Allergy.* 1994;49(3):159-62.
25. Béliveau S, Gaudreault P, Goulet L, Primeau MN, Marcoux D. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Med Surg.* 2008;12(1):27-30.
26. Awazuhara H, Kawai H, Baba M, Matsui T, Komiyama A. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soy bean allergy. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(12):1559-64.
27. Gu X, Beardslee T, Zeece M, Sarath G, Markwell J. Identification of IgE-binding proteins in soy lecithin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):218-25.
28. Lowther A, McCormick T, Nedorost S. Systemic contact dermatitis from propyleneglycol. *Dermatitis.* 2008;19(2):105-8.
29. Warshaw EM, Botto NC, Maibach HI, et al. Positive patch-test reactions to propyleneglycol: a retrospective cross sectional analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006. *Dermatitis.* 2009;20(1):14-20.

30. Curry EJ, Warshaw EM. Benzyl alcohol allergy: importance of patch testing with personal products. *Dermatitis*. 2005;16:203-8.
31. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Twarog FJ, Dioun AF. Adverse reactions to vitamin B12 injections due to benzyl alcohol sensitivity: successful treatment with intranasal cyanocobalamin. *Allergy*. 2004;59(9):1023-4.
32. Allen DH, Baker GJ. Chinese restaurant asthma. [Letter]. *N Engl J Med*. 1981;278:796.
33. Allen DH, Delohery J, Baker G. Monosodium L glutamate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:530-7.
34. Sweatman MC, Tasker R, Warner JO, Ferguson MM, Mitchell DN. Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy*. 1986;16(4):331-8.
35. Amado A, Jacob SE. Benzyl alcohol preserved saline used to dilute injectables poses a risk of contact dermatitis in fragrance-sensitive patients. *Dermatol Surg*. 2007;33(11):1396-7.
36. Vally H, Misso NLA, Madam V. Clinical effects of sulphites additives. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1643-51.
37. Castanedo-Tardan MP, González ME, Connelly EA, Giordano K, Jacob SE. Systematized contact dermatitis and montelukast in an atopic boy. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26(6):739-43.
38. Hill AM, Belsito DV. Systemic contact dermatitis of the eyelids caused by formaldehyde derived from aspartame? *Contact Dermatitis*. 2003;49(5):258-9.
39. Hanakawa Y, Hanakawa Y, Tohyama M, Yamasaki K, Hashimoto K. Xylitol as a causative agent of oral erosive eczema. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):821-2.
40. Hino H, Kasai S, Hattori N, Kenjo K. A case of allergic urticaria caused by erythritol. *J Dermatol*. 2000;27(3):163-5.
41. Supramaniam G, Warner JO. Artificial food additive intolerance in patients with angioedema and urticaria. *Lancet*. 1986;2:907-9.
42. Botey J, Cozzo M, Marin A, Eseverri JL. Monosodium glutamate and skin pathology in pediatric allergology. *Allergol Immunopathol (Madrid)*. 1988;16:425-8.
43. Simon RA. Additive-induced urticaria: experience with monosodium glutamate (MSG). *J Nutr*. 2000;130(4S Suppl):1063S-6S.
44. Asero R. Multiple intolerance to food additives [letter]. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:531-2.
45. Squire EN. Angio-oedema and monosodium glutamate [letter]. *Lancet*. 1987;1:988.
46. Asero R. Food additives intolerance: a possible cause of perennial rhinitis [letter]. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:937.
47. Asero R, Bottazzi G. Chronic rhinitis with nasal polyposis associated with sodium glutamate intolerance. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:159-61.
48. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):757-62.
49. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatric*. 1997;99(2):268-78.
50. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Braz J Otorrinolayngol*. 2006;72(3):400-6.
51. Robertson MI. Regulatory issues with excipients. *Int J Pharm*. 1999;187:273-6.

52. Oliveira PG, Storpirtis S. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. *Rev Bras Ciênc Farm.* 1999;35 (supl. 1):71.
53. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res.* 2001;43:195-216.
54. Brown JL. Incomplete labeling of pharmaceuticals: a list of "inactive" ingredients. *N Engl J Med.* 1983;309:439-41.
55. Birbeck J. Saccharin-induced skin rashes. *N Z Med J.* 1989;102:24.
56. Miller R, White LW, Schwartz HJ. A case of episodic urticaria due to saccharin ingestion. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;53:240-2.
57. Gordon HH. Episodic urticaria due to saccharin ingestion. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;56:78-9.
58. Gordon HH. Untoward reactions to saccharin. *Cutis.* 1972;10:77-81.
59. Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1982.
60. Fishman HC. Notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:1304-5.
61. Alijotas-Resi J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft dermal fillers. *Sem Arthr Rheum.* 2013. Epub ahead of print.
62. Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *IMAJ.* 2012;14:137-8.
63. Tomljenovic L, Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus.* 2012;21:223-30.
64. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med.* 1994;180:2341-6.
65. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol.* 2009;30:455-64.
66. Santoro D, Stella M, Montalto G, Castellin S. Lupus nephritis after hepatitis B vaccination: an uncommon complication. *Clin Nephrol.* 2007;67:61-3.
67. Perricone C, Agmon-Levin N, Schoenfeld Y. Novel pebbles in the mosaic of autoimmunity. *BMC Medicine.* 2013;11:101.
68. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Schoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70:309-16.
69. Perricone C, Schoenfeld Y. Hepatitis B vaccination and undifferentiated connective tissue disease. Another brick in the wall of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(5):231-3.
70. Criado PR, de Oliveira Ramos R, Vasconcellos C, Jardim Criado RF, Valente NY. Two case reports of cutaneous adverse reactions following hepatitis B vaccine: lichen planus and granuloma annulare. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(5):603-6.
71. Perricone C, Agmon-Levin N, Valesini G, et al. Vaccination in patients with chronic or autoimmune rheumatic diseases: the ego, the id and the superego. *Joint Bone Spine.* 2012;79:1Y3.
72. Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Navarro EL, Bernard-Medina AG, Martinez-Bonilla G, Gutierrez-Urena S. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res.* 2013;56:299-303.
73. Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. *Lupus.* 2012;21:210-6.

Medicamentos para osteoporose

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Embora as drogas usadas no tratamento da osteoporose sejam consideradas seguras em termos de efeitos adversos cutâneos, na literatura encontra-se uma série de relatos envolvendo reações cutâneas adversas às drogas com o uso desses medicamentos¹. Embora raras, o reconhecimento dessas reações adversas é crucial para a tomada de decisões pelos médicos que tratam da osteoporose pós-menopausa. A Tabela 1 traz uma sinopse dessas reações.

A patogênese das reações adversas aos agentes usados no tratamento da osteoporose permanece desconhecida¹. Especula-se que sejam resultado da ação da droga ofensora como um hapteno ou pró-hapteno, ou mesmo do conceito de interação farmacológica com o sistema imune (conceito p-i)¹.

Os bifosfonados constituem a classe mais associada com a maioria dessas reações, quer sejam de caráter benigno ou grave¹.

Com o uso do alendronato são relatados prurido, eritema, urticária, fotossensibilidade, angioedema, eritema polimorfo, eritema giratum superficial, erupções máculo-papulosas, líquen plano hipertrófico, erupção do tipo prurigo e reações graves como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica¹.

O risedronato é um outro bifosfonado de uso oral, disponível desde 1997¹. Apresenta um perfil de reações cutâneas adversas similar ao do alendronato, havendo descrição de urticária, fotossensibilidade, placas purpúricas infiltradas nos membros inferiores representando vasculite, além de casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)¹.

Tabela 1 Reações cutâneas adversas aos agentes usados no tratamento da osteoporose²

Droga	Reação cutânea	Frequência
Alendronato	Erupção, prurido, eritema	Incomum (1-10 por 1.000)
	Urticária, angioedema, erupção de fotossensibilidade	Rara (1-10 por 10.000)
	SSJ/NET	Muito rara (< 1 por 10.000)
Ibandronato	Reações no local de injeção (irritação, dor e edema)	Incomum (1-10 por 1.000)
	Angioedema, edema facial e urticária	Rara (1-10 por 10.000)
	Hipersensibilidade	Rara (1-10 por 10.000)
Risedronato	Erupção	Incomum (1-10 por 1.000)
	Prurido	Rara (1-10 por 10.000)
	Urticária, angioedema, reações bolhosas, fotossensibilidade	Muito rara (< 1 por 10.000)
	SSJ	Muito rara (< 1 por 10.000)
Ácido zoladrônico	Erupção	Incomum (1-10 por 1.000)
	Eritema, edema e/ou dor no local da infusão	Rara (1-10 por 10.000)
Raloxifeno	Erupção	Muito rara (< 1 por 10.000)
Ranelato de estrôncio	Eczema	Comum (1-10 por 100)
	Hipersensibilidade imediata (angioedema, prurido, urticária)	Muito rara (< 1 por 10.000)
	DRESS, SSJ, NET	Muito rara (< 1 por 10.000)
Hormônio paratireoidiano e derivados	Edema, eritema no local da injeção	Comum (1-10 por 100)
	Erupção	Rara (1-10 por 10.000)

O ibandronato e o ácido zoledrônico são bifosfonados de uso endovenoso, introduzidos no uso clínico entre 2005 e 2007¹. Foram descritos casos de irritação no local da infusão, com dor e edema, além de reações como angioedema, edema facial e urticária no uso de ibandronato (1 caso a cada 10.000 infusões)¹. Com o uso de ácido zoledrônico, exantema, eritema e prurido foram relatados na frequência de 1 a 10 casos por 1.000 infusões. O ibandronato esteve relacionado a um caso de síndrome de Stevens-Johnson e o ácido ziledrônico, com quatro casos de síndrome de Stevens-Johnson e quatro casos de necrólise epidérmica tóxica¹.

O ranelato de estrôncio parece determinar casos de dermatite e eczema em 1,8 a 2,3% dos doentes, sendo o prurido, a urticária e o angioedema muito raros (< 1 caso para cada 10.000 doentes expostos)¹. Há relato de desenvolvimento de dermatite granulomatosa intersticial induzida por essa droga, além de síndrome DRESS e necrólise epidérmica tóxica¹.

O tratamento com o raloxifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrogênio, está associado com exantema, *flushing* e sudorese¹. Parece não haver relatos de outras reações cutâneas adversas com esse agente¹.

O agente anabólico teriparatide encontra-se associado com sudorese e exantema com frequência estimada em 1 a 10% dos doentes¹.

Quando ocorrem reações cutâneas adversas graves com um medicamento para tratamento de osteoporose, recomenda-se evitar a prescrição de outro agente da mesma classe farmacológica¹.

Referências bibliográficas

1. Musette P, Kaufman J, Rizzoli R, Cacoub P, Brando ML, Reginster J-Y. Cutaneous side effects of antiosteoporosis treatments. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2011;3(1):31-41.
2. Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int*. 2010;21:723-32.

SEÇÃO 7

Alterações sistêmicas das reações adversas a drogas

Acometimento sistêmico das RAD: o que e como investigar?

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Diante de uma possível reação cutânea adversa a droga, devemos ter em mente a adoção de um fluxograma a fim de determinar sua extensão, gravidade e tipo de conduta investigativa e terapêutica a ser adotada. Podemos observar o esquema na Figura 1.

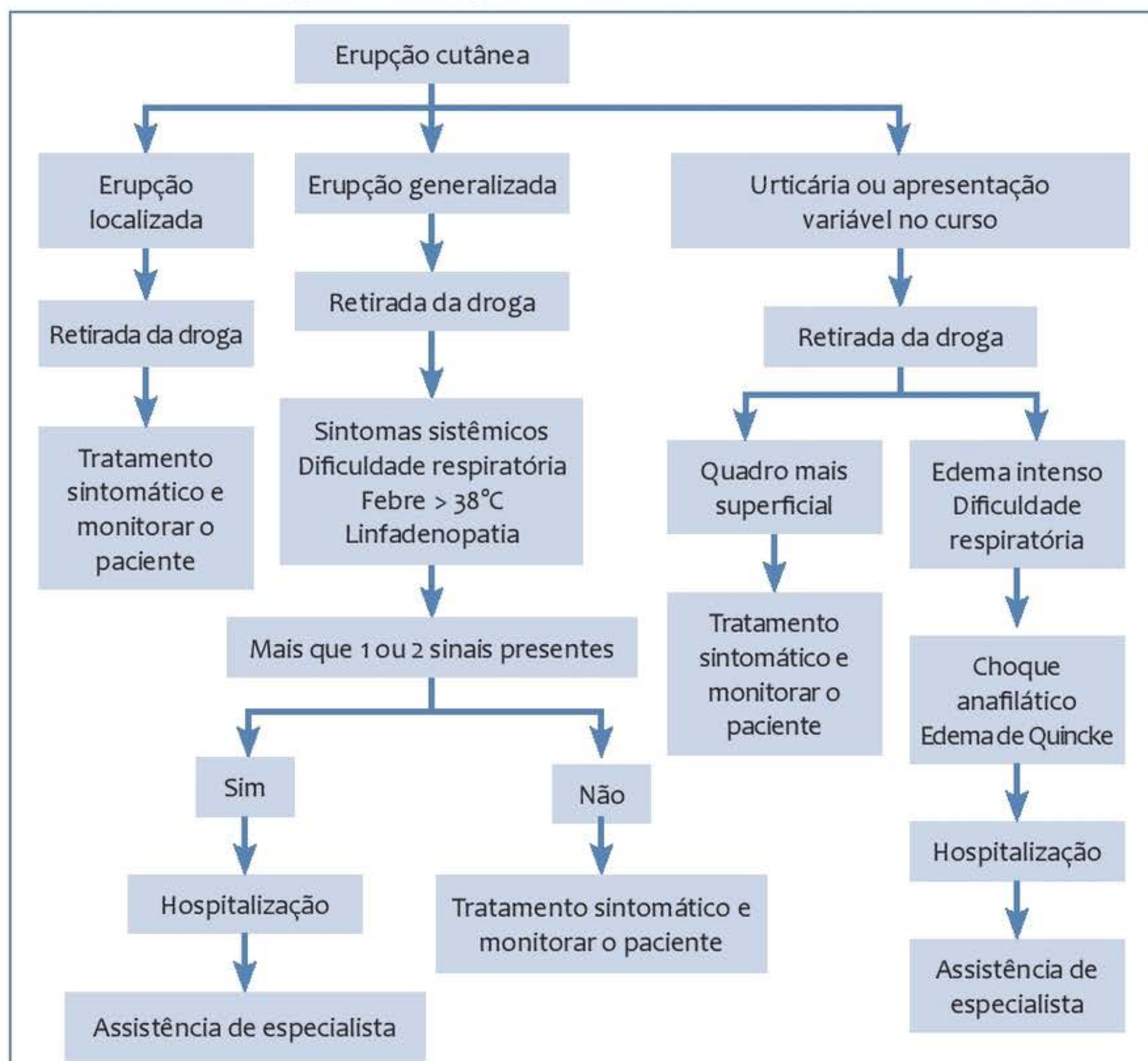


Figura 1 Fluxograma da reação adversa às drogas.

Nefropatia

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Os rins recebem em torno de 25% do débito cardíaco e são os principais órgãos de excreção de medicamentos ou toxinas¹.

Elevadas concentrações da droga dentro do lúmen tubular, mecanismos de transporte tubular específicos e uma grande área de trocas nos capilares tubulares-peritubulares permitem que o compartimento túbulo-intersticial seja adversamente acometido por uma variedade extensa de agentes terapêuticos¹.

Outros compartimentos dos rins podem ser afetados por drogas¹.

A unidade de filtração glomerular, incluindo os podócitos, o endotélio dos capilares glomerulares e arteríolas renais, são particularmente vulneráveis¹. Uma mesma droga pode causar tipos distintos de danos renais¹. A toxicidade das drogas pode ser acumulativa, causando efeitos dose-dependentes e previsíveis, ou idiossincrásica, causando efeitos dose-independentes em qualquer época do tratamento¹.

Os principais padrões histopatológicos de dano renal causado por drogas podem ser classificados em três grandes grupos: (i) doença vascular; (ii) doença glomerular; e (iii) doença túbulo-intersticial¹ (Tabela 1).

De forma geral, os mecanismos envolvidos no dano de diferentes segmentos do néfron podem ser sumarizados conforme a Tabela 2².

Tabela 1 Principais padrões histopatológicos de dano renal induzido por drogas

Segmento afetado do néfron	Padrão histopatológico
Doença túbulo-intersticial	Necrose tubular aguda Nefrite túbulo-intersticial aguda Nefrite túbulo-intersticial crônica
Doença glomerular	Doença de alterações mínimas Glomeruloesclerose segmentar focal Glomerulonefrite membranosa
Doença vascular	Glomerulonefrite esclerosante (vasculite) Microangiopatia trombótica Arterioesclerose hialina

Tabela 2 Dano glomerular, vascular, túbulo-intersticial, mecanismos envolvidos, padrão histopatológico e drogas mais relacionadas

Segmento afetado do néfron	Mecanismo	Padrão histopatológico	Drogas relacionadas
Dano glomerular	Alterações do sistema renina-angiotensina/síntese de prostaglandinas	Efeito hemodinâmico/funcional	Anti-inflamatórios não hormonais Inibidores da calcineurina
	Dano aos podócitos, possivelmente mediado por células T	Doença de alterações mínimas	Anti-inflamatórios não hormonais
	Dano aos podócitos, com alterações fenotípicas	Glomerulonefrite focal e segmentar	Pamidronato
	Inibição de enzimas lisossomais	Fosfolipidose	Cloroquina
	Depósito de imunocomplexos	Doença de alterações mínimas/ glomerulonefrite lúpus-símile	Ouro Penicilamina Hidralazina
	ANCA mediada	Glomerulonefrite necrotizante/em crescente	Infliximabe Propiltiouracil
	Dano endotelial	Microangiopatia trombótica	Inibidores da calcineurina Bevacizumabe (anti-VEGF)
Dano vascular	Dano endotelial/dano ao miócito	Microangiopatia trombótica	Inibidores da calcineurina
	Anticorpo mediado ou mediação por células	Vasculite inflamatória	Vários antibióticos
	Dano capilar/isquêmico	Nefropatia por analgésicos	Combinações dos analgésicos
Dano túbulo-intersticial	Imunomediado	Nefrite túbulo-intersticial aguda ou crônica	Vários antibióticos e anti-inflamatórios não hormonais
	Toxicidade celular direta	Necrose tubular aguda/diabete insípido nefrogênico	Cisplatina Lítio
	Alterações de gradiente osmótico através das membranas celulares	Nefrose osmótica	Expansores de plasma Gamaglobulina intravenosa
	Formação de cilindros obstruindo os túbulos	Nefrite túbulo-intersticial/necrose tubular aguda	Sirolimo Várias outras drogas
	Deposição de cristais/calcificações	Nefrite túbulo-intersticial/necrose tubular aguda/netrocalcinosse	Dietilenoglicol Indinavir Laxantes de fosfato de sódio orais

A fim de diagnosticar uma doença renal, os patologistas devem inicialmente reconhecer o padrão morfológico do dano renal (Tabela 1), e então proceder à procura do diagnóstico etiológico¹. Exemplo: a glomerulonefrite membranosa pode ser idiopática ou secundária decorrente de lúpus eritematoso sistêmico ou infecção crônica pela hepatite B ou causada pela penicilamina¹. A microangiopatia trombótica renal pode decorrer de síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica idiopática, secundária a lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão acelerada ou causada por ciclosporina¹. Os padrões de respostas teciduais são limitados, o que frequentemente resulta em morfologias similares apesar de diferentes etiologias¹.

Doença túbulo-intersticial

Para se diagnosticar doença túbulo-intersticial primária, deve-se primeiro afastar doença glomerular significativa ou vascular¹.

Necrose tubular aguda

Também chamada de dano renal agudo, uma vez que a necrose franca ao nível patológico é rara, é definida por insuficiência renal aguda e dano tubular na ausência de significativa doença glomerular ou vascular¹.

Manifesta-se clinicamente como insuficiência renal aguda com rápida elevação da creatinina, por vezes com hematúria microscópica e pequenas quantidades de proteinúria¹. Várias drogas podem causá-la (Tabela 3).

Nefrite túbulo-intersticial

É definida como um envolvimento inflamatório do interstício renal e de túbulos com edema intersticial e dano tubular agudo, ou fibrose intersticial e atrofia tubular¹. Algum grau de inflamação aguda acompanha a maioria das doenças inflamatórias glomerulares e não conduz a um diagnóstico separado da nefrite intersticial¹. Da mesma forma, algum grau de inflamação intersticial está presente dentro do interstício fibrótico ou de túbulos atroficos, o que pode ser o resultado de doença crônica glomerular ou vascular¹.

Tabela 3 Drogas envolvidas na necrose tubular aguda

Anti-inflamatórios não hormonais
Meios de contraste radiológicos
Aminoglicosídeos
Cefalosporinas
Anfotericina B
Agentes anestésicos
Agentes antivirais
Tiazídicos
Inibidores da calcineurina
Medicações à base de ervas

Nefrite intersticial aguda

Clinicamente lembra a necrose tubular aguda, enquanto que a urina I demonstra também leucócitos¹. Não infrequentemente, sinais de hipersensibilidade sistêmica, como exantema e eosinofilia, estão presentes¹. As principais causas de nefrite intersticial são poucas, e incluem drogas, infecções e doenças autoimunes (especialmente síndrome de Sjogren)¹. Cerca de um terço dos casos de nefrite intersticial aguda são ocasionados por drogas, as quais perfazem uma ampla variedade (Tabela 4)¹.

Faz-se importante reconhecer a nefrite intersticial aguda decorrente de droga, porque um dano prolongado pode causar cicatriz permanente. A retirada da droga ofensora deve ser mandatória e esteroides sistêmicos podem ajudar na recuperação do quadro¹. Na maioria dos casos de necrose tubular aguda parece haver uma base de mecanismos efetores imunomediados¹.

Nefrite intersticial granulomatosa

Apesar de incomum, muitas vezes ocorre por drogas (em torno de metade de todos os casos), sarcoidose e infecções¹. Geralmente, quando de origem medicamentosa, os betalactâmicos e anticonvulsivantes são os mais envolvidos, e em menor monta os anti-inflamatórios não hormonais ou o alopurinol¹. Não há características específicas destes granulomas, exceto que não se assemelham aos da sarcoidose¹.

Tabela 4 Drogas relacionadas com nefrite intersticial

Forma de nefrite intersticial	Drogas envolvidas
Nefrite intersticial aguda	Antibióticos: <ul style="list-style-type: none">– Penicilinas– Cefalosporinas– Sulfonamidas– Fluroquinolonas– Rifampicina
	Anti-inflamatórios não hormonais
	Tiazídicos
	Inibidores da bomba de prótons
	Inibidores da protease
	Fenitoína
	5-aminossalilatos
	Alopurinol
Nefrite intersticial crônica	Lítio
	Fenacetina
	Anti-inflamatórios não hormonais
Nefrite intersticial granulomatosa	Anti-inflamatórios não hormonais
	Penicilinas
	Cefalosporinas
	Fenitoína
	Carbamazepina
	Alopurinol

Nefrite intersticial crônica

Os doentes se apresentam com gradual declínio da função renal, embora a elevação da creatinina possa ser abrupta, pois a doença renal não fora previamente suspeitada¹. Proteinúria maior que 1 g ao dia e hematúria são incomuns¹.

Doença túbulo-intersticial induzida por cristais

A presença de cristalúria parece ser mais comum do que observado na prática. Muitas drogas demonstram uma propensão aumentada em se de-

positar e precipitar dentro dos túbulos renais, tanto como cristais ou pedras, sendo a depleção de volume intravascular o principal fator predisponente, porém insuficiência renal concomitante, distúrbios metabólicos e drogas adicionais concomitantes potencializam o problema¹. As principais drogas envolvidas na deposição de cristais estão listadas na Tabela 5.

As características clínicas podem ser decorrentes tanto de insuficiência renal pela deposição de cristais quanto de obstrução urinária e cólicas decorrente de nefrolitíase¹. O exame da urina demonstra hemácias ou leucócitos, cilindros granulosos e cristais característicos de drogas¹. Recentemente descreveu-se insuficiência renal aguda com nefrocalcinose associada ao uso de fosfato de sódio oral como limpeza intestinal prévia à colonoscopia, e o desfecho renal tem sido reservado¹.

Doença glomerular

Podocistopatias

O defeito primário na doença de alterações mínimas (DAM) e na glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) parece estar relacionado à disfunção dos podócitos¹. As duas doenças parecem estar relacionadas, apresentando-se com síndrome nefrótica e ausência de imunocomplexos nas biópsias¹. Em alguns casos, a DAM pode evoluir para GESF¹. Algumas drogas como lítio, pamidronato e interferon do tipo 1 podem causar tanto DAM como GESF¹ (Tabela 6).

Doença de alterações mínimas (DAM)

Na doença de alterações mínimas (DAM), os glomérulos são normais na microscopia de luz e na imunofluorescência direta¹. A apresentação clíni-

Tabela 5 Drogas produtoras de cristais

Indinavir
Aciclovir
Sulfonamidas
Metotrexato
Triantereno
Ciprofloxacino

Tabela 6 Drogas associadas com doença glomerular

Tipo de acometimento glomerular	Drogas envolvidas
Doença de alterações mínimas e glomerulonefrite segmentar focal	Anti-inflamatórios não hormonais Lítio Interferon α e β Pamidronato Sirolimus
Glomerulonefrite membranosa	Ouro Penicilamina Bucilamina Anti-inflamatórios não hormonais Captopril

ca ocorre tipicamente de forma abrupta com síndrome nefrítica, e raramente com hematúria ou hipertensão¹. A DAM ocorre mais frequentemente em crianças jovens, com menor acometimento em adultos¹. A DAM secundária ocorre em 10% de todos os casos, especialmente aqueles relacionados com drogas e linfoma de Hodgkin¹. A patogênese da DAM não está definitivamente elucidada, mas parece ser devida a um fator circulante que altera a permeabilidade da barreira de filtração glomerular¹.

Glomeruloesclerose segmentar focal (GESF)

Alguns ou muitos glomérulos mostram esclerose segmentar¹. A imunofluorescência pode mostrar IgM ou C3 glomerular segmentar, porém isso não reflete especificidade ao diagnóstico¹. A apresentação clínica da GESF, como a DAM, costuma ser de síndrome nefrótica ou proteinúria nefrítica, embora geralmente menos abrupta, e mais comumente acompanhada de leve hematúria e em alguns casos com hipertensão¹.

Glomerulonefrite membranosa (GNM)

Constitui uma entidade patológica definida pelo depósito de imunocomplexos subepiteliais e alterações correspondentes na membrana basal glomerular¹. A apresentação clínica ocorre como síndrome nefrótica, frequentemente com micro-hematúria, em cerca de um terço dos casos hipertensão, e ocasionalmente leve insuficiência renal¹. A maioria dos casos de

GNM é idiopática e menos de 20% dos casos são secundários a lúpus, neoplasias (carcinoma de pulmão e cólon) e certas infecções (hepatite B e sífilis)¹. Outras causas, incluindo doenças autoimunes e drogas, são raras¹. A proteinúria geralmente se resolve com a retirada da droga, embora a resolução possa ser lenta e baixos níveis de proteinúria possam persistir em alguns pacientes¹. A maioria dos casos de GNM relaciona-se com penicilamina e ouro ou ainda anti-inflamatórios não hormonais¹.

Doença vascular

Glomerulonefrite necrotizante e vasculite

Vasculite se refere à inflamação da parede dos vasos, capilares ou glomerulares. As vasculites são classificadas de acordo com o tamanho do vaso acometido, em vasculite de grandes, médios e pequenos vasos. A vasculite de pequenos vasos que ocorre nos rins como glomerulonefrite necrotizante ou em crescente, uma vez que em sua maior parte a formação da crescente está relacionada com a necrose glomerular¹. A glomerulonefrite em crescente pode ser classificada com base em critérios imuno-histopatológicos em doença devida a anticorpos antimembrana basal glomerular, imunocomplexos ou glomerulonefrite pauci-imune¹. A maioria dos casos de vasculites pauci-imunes se deve a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)¹. As vasculites ANCA podem ser limitadas aos rins ou ocorrer como parte de vasculites sistêmicas, como granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica ou síndrome de Churg-Strauss¹. Os doentes se apresentam com hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria e insuficiência renal aguda, e frequentemente com sintomas sistêmicos, como febre, mialgia e artralgia¹. Quando secundária a drogas, as mais comumente relacionadas são a hidralazina e o propiltiouracil (Tabela 7)¹.

Microangiopatia trombótica (MAT)

Constitui uma entidade patológica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, hemácias fragmentadas (esquizócitos), trombocitopenia de consumo e trombos de fibrina e plaquetas nos pequenos vasos, particularmente acometendo capilares e arteríolas renais e cerebrais¹. A ausência de

Tabela 7 Drogas relacionadas com doença vascular

Tipo de doença vascular	Drogas relacionadas
Glomerulonefrite necrotizante/vasculite	Propiltiouracil Hidralazina Metimazole Sulfassalazina Fenitoína Minociclina Penicilamina
Microangiopatia trombótica	Quinina Ciclosporina/tacrolimo Clopidogrel/ticlopidina Mitomicina, gemcitabina, quimioterapia de alta dose sequencial Anticorpos antifator de crescimento do endotélio vascular (anti-VEGF)
Arteriosclerose hialina	Inibidores da calcineurina

inflamação na parede do vaso auxilia na distinção com vasculite¹. A clássica pentade clínica da síndrome hemolítica urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica consiste em febre, disfunção neurológica, insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. Hipertensão costuma ser comum e, quando presente, agrava o quadro. As drogas mais comumente relacionada à MAT são quinina, inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), agentes antiplaquetários como ticlopidina e clopidogrel e quimioterápicos como mitomicina e gemcitabina, além de sirolimo e bevacizumabe¹.

Arteriosclerose hialina (AH)

A exsudação de proteínas do plasma para o espaço subendotelial das arteríolas renais é conhecida como arteriosclerose hialina (AH)¹. Essa condição pode estar associada com envelhecimento, hipertensão, diabetes e tabagismo¹. Os inibidores da calcineurina também podem causar AH.

Conclusões

Variado número de drogas pode acometer os rins, resultando em doença túbulo-intersticial, glomerular ou vascular. Ocasionalmente, o mesmo agente pode danificar mais de um compartimento.

O efeito das drogas pode ser por toxicidade direta, e assim, são dose-dependentes. As reações idiossincrásicas são provavelmente as mais comuns, e podem ocorrer em qualquer período do curso do tratamento.

A nefrite túbulo-intersticial e a necrose tubular aguda são frequentemente relacionadas com drogas, sendo os antibióticos e os anti-inflamatórios não hormonais os mais comuns, embora muitas outras drogas possam causá-la.

Doença vascular ou doença glomerular induzidas por droga podem ocorrer ocasionalmente e a ciclosporina e o tacrolimo são os agentes mais comuns, causando hialinose arteriolar e glomeruloesclerose segmentar secundária.

A histopatologia da doença glomerular e da doença vascular induzidas por droga parece ser similar à das formas idiopáticas ou secundárias dessas doenças, de forma que a suspeita pela etiologia medicamentosa deve ser substantiada por correlação clínica e embasamento de conhecimento destas entidades.

Referências bibliográficas

1. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol*. 2009;62:505-15.
2. Loh AHL, Cohen AH. Drug-induced kidney disease – pathology and current concepts. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:240-50.

Alterações hematológicas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Distúrbios hematológicos surgem por meio de mecanismos variados e etiologias diversas¹. As desordens hematológicas induzidas por drogas (DHID) podem englobar quase todo o espectro da hematologia, acometendo hemácias, leucócitos, plaquetas e o sistema da coagulação. Neste capítulo serão abordadas as principais condições que constituem as discrasias hematológicas induzidas por drogas¹.

Na Tabela 1 podemos visualizar as discrasias hematológicas induzidas por drogas, as síndromes clínicas associadas e drogas relacionadas às mesmas.

Além da previsível depressão medular observada com o uso de agentes citotóxicos e imunossupressores, drogas de uso habitual na prática médica também causam discrasias sanguíneas². A verdadeira incidência das discrasias sanguíneas induzidas por drogas permanece difícil de se calcular, no entanto a maioria dos autores está convencida de que a etiologia medicamentosa encontra-se entre os principais contribuintes das discrasias sanguíneas na atualidade². As drogas podem ter efeitos diferentes sobre vários tipos celulares do sistema hematológico e em diferentes estágios do seu desenvolvimento². A falência das células germinativas, ocasionando citopenias no sangue periférico, denomina-se hipoplasia ou aplasia².

Os sinais clínicos importantes que podem indicar uma discrasia sanguínea estão relacionados na Tabela 2.

Anemia hemolítica imune (AHI)

Caracteriza-se pela destruição de hemácias por anticorpos que atuam contra antígenos na membrana eritrocitária¹. Pode ser mediada pela IgG,

Tabela 1 Síndromes hematológicas induzidas por drogas

Síndrome clínica hematológica	Drogas envolvidas
Anemia hemolítica imune	Penicilinas, cefalosporinas, α -metildopa, oxiliplatina, fludarabina, antiglobulina anti-Rh D
Anemia hemolítica não imune	Rivabarina, fenazopiridina, cloroquina
Meta-hemoglobinemia	Fenazopiridina, dapsona, benzocaína, prilocaína
Anemia sideroblástica	Isoniazida, penicilamina, cloranfenicol e linezolida
Anemia aplástica	Cloranfenicol, ouro, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), difenil-hidantoína, drogas antitireoidianas (metimazol), penicilamina, butazona, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfonamidas, felbamato
Aplasia pura de células vermelhas	Azatioprina, clorpropamida, isoniazida, eritropoietina
Trombocitopenia imune	Quinina, quinidina, heparina, vancomicina, sulfas, penicilinas, inibidores da glicoproteína IIb-IIIa
Microangiopatia trombótica	Quinina, quinidina, clopidogrel, ticlopidina, ciclosporina A, mitomicina-C, cisplatina, gencitabina
Disfunção plaquetária	Penicilinas, betalactâmicos, antibióticos, AAS, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), fluoxetina e alguns antidepressivos tricíclicos, mitramicina, daunorrubicina, imunossuppressores e fenotiazinas
Hipercoagulabilidade	Estrógenos, tamoxifeno, asparaginase, heparina, warfarina, bevacizumabe, talidomida/leflunomida, inibidores da Cox-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib), eritropoietina, inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano)
Anticoagulantes circulantes	Isoniazida, procainamida, hidralazina, fludarabina, interferon, drogas anti-TNF α , clorpromazina, fenitoína
Hipoprotrombinemia	Cefalosporinas, penicilinas, sulfas, cloranfenicol, tetraciclina, warfarina
Neutropenia	Drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol), procainamida, sulfas, captopril, fenotiazinas, difenil-hidantoína, rituximabe
Neutrofilia	Glucocorticoides, lítio, G- e GM-CSF
Eosinofilia	Penicilinas, sulfas, alopurinol, difenil-hidantoína, fenitoína, carbamazepina
Policitemia	Eritropoietina, esteroides anabolizantes, diuréticos
Leucemia aguda/mielodisplasia	Agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II

Tabela 2 Sinais clínicos que podem sugerir presença de discrasia sanguínea³

Sangramento gengival	Mal-estar
Dor torácica	Palidez
Tosse seca	Petéquias
Dispneia	Faringite
Fadiga	Púrpura
Astenia	Exantema
Linfadenopatia	Estomatite

IgM, podendo ser idiopática ou secundária a infecções, doenças autoimunes, doenças linfoproliferativas ou drogas¹. Os pacientes se apresentam com anemia, reticulocitose, hiperbilirrubinemia indireta, DHL elevado com teste de Coombs direto positivo¹. A AHI pode estar associada com mecanismos de anticorpos dependentes da droga ou não¹. Por mecanismo droga-não dependente de autoanticorpos temos como exemplo a α -metildopa¹. A AHI tem sido descrita com o uso de cefalosporinas, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), levaquin, oxiplatina e teicoplanina, entre outras¹.

Anemia hemolítica não imune (AHNI)

A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) constitui a enzimopatia de hemácias mais frequente associada a hemólise¹. Na maioria dos casos a hemólise induzida por droga parece ser autolimitada¹. Esta deficiência da G6PD está ligada ao cromossomo X, de forma que se manifesta mais frequente e gravemente nos homens¹. Primaquina, fenazopiridina, nitrofurantoína e certas sulfas têm sido associadas com hemólise¹. A rivabirina usada em associação com interferon peguilado no tratamento da hepatite C tem sido associada com anemia. A rivabirina se concentra dentro das hemácias, depleta o ATP e promove hemólise via dano oxidativo das membranas¹.

Meta-hemoglobinemia

Em cerca de 3% da hemoglobina corporal, a forma ferrosa do ferro no radical heme torna-se oxidada sob desoxigenação, criando a meta-hemoglobina¹. A maior parte desta meta-hemoglobina que surge de forma natural

acaba reduzida a hemoglobina por meio do sistema enzimático da meta-hemoglobina redutase¹. A meta-hemoglobinemia, caracterizada pelo excesso na produção da meta-hemoglobina, causa bloqueio no transporte adequado de oxigênio¹. A meta-hemoglobinemia pode ser congênita (devido a defeitos nas enzimas de redução da hemoglobina) ou adquirida¹. Os doentes se apresentam com sintomas de anoxia, cianose, saturação reduzida de O₂ e coloração castanho-chocolate do sangue arterial¹. A confirmação do diagnóstico pode ser obtida com a medida da meta-hemoglobina em amostra de sangue arterial¹.

As drogas que causam meta-hemoglobinemia são a fenazopiridina (usada nas cistites e que causa hemólise oxidativa), a dapsona (metabolizada em um derivado hidroxilamina), primaquina e anestésicos locais como a benzocaína tópica ou em spray e a prilocaína. Também têm sido implicados o amil nitrito e o isobutil nitrito¹.

Anemia megaloblástica

Caracteriza-se pela presença de medula óssea hipercelular com células progenitoras hematopoiéticas grandes e anormais (megaloblastos)¹. Leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer¹. As anemias megaloblásticas podem ser congênitas ou adquiridas e mais comumente relacionadas a deficiência de vitamina B₁₂ (cobalamina) e ácido fólico¹. Além de distúrbios nutricionais ou deficiência de absorção, as drogas podem causá-las.

Drogas que interferem na síntese do DNA, como os antimetabólitos e agentes alquilantes, alguns antinucleotídeos utilizados no tratamento do HIV e de outros vírus podem causar anemia megaloblástica. O trimetoprim (em altas doses e longos tratamentos) e a pirimetamina, os quais se ligam com maior afinidade à di-hidrofolato redutase bacteriana, em relação à humana, têm sido associados com anemia megaloblástica, primariamente em pacientes já com risco para deficiência de ácido fólico¹. Antibióticos como a sulfassalazina e anticonvulsivantes como a fenitoína têm sido ligados a alterações relacionadas ao folato e indução de anemia megaloblástica, talvez por interferência na absorção¹.

Níveis diminuídos de cobalamina têm sido relatados com o uso de anti-H2 e inibidores da bomba de prótons (em geral, omeprazol). Enquanto a absorção de B₁₂ ligada a proteína pode ser bloqueada por esses agentes, deficiência clínica parece ser rara, a despeito do seu uso amplo¹.

Agranulocitose/neutropenia

A neutropenia induzida por droga constitui uma reação idiossincrásica que resulta em profunda neutropenia ou agranulocitose⁴. Em oposição às neutropenias imunes crônicas, as quais têm baixas taxas de morbiletalidade, as neutropenias induzidas por droga estão associadas a altas taxas de complicações infecciosas e apresentam em torno de 10% de mortalidade⁴. A maioria das drogas associadas com neutropenia são antitireoidianos e sulfonamidas (Tabela 3).

Por definição, a agranulocitose induzida por droga (AID) constitui uma emergência de uma grave neutropenia em um hospedeiro com contagem prévia absoluta de neutrófilos (CAN) normal⁵. Entretanto, muitos casos

Tabela 3 Neutropenia/agranulocitose induzidas por drogas^{4,5}

Grupo farmacológico	Drogas
Antitireoidianos	Carbamizol Metimazol Tiouracil
Antibióticos	Cefalosporinas (cefipime) Penicilinas Sulfonamidas Sulfassalazina Vancomicina Rifampicina Cloranfenicol
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Ácido valproico Lamotrigina
Antifúngicos	Fluconazol Cetoconazol
Antiplaquetário	Ticlopidina
Outros	Clozapina (olanzapina), quinina, quinidina, piritildiona, dipirona, dobesilato de cálcio, fenotiazinas (alimemazina), mianserina
Diuréticos	Furosemida Espironolactona
Modificador de resposta biológica	Rituximab (neutropenia de início tardio) Imunoglobulina endovenosa Infliximab Etanercept

se apresentam com leve ou moderada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos de 1.000 a 1.500/mm³ e 500 a 1.000/mm³, respectivamente)⁵. Os casos leves são referidos como neutropenia induzida por droga (NID), por vezes considerados uma entidade separada da AID, uma vez que a NID parece evoluir mais lentamente que a AID, a qual costuma se instalar abruptamente dentro de 1 a 2 semanas do uso da droga⁵. Nem toda NID progride para AID⁵.

A patogênese da neutropenia induzida por droga parece ser pouco compreendida⁴. Em alguns casos, anticorpos contra neutrófilos são detectados e podem ser autoanticorpos como anticorpos droga-dependentes somente na presença da droga ofensora⁴. Esses anticorpos se ligam ao complemento⁴. No caso da doença de Graves, anticorpos antineutrófilos são associados com um antígeno que demonstra reação cruzada com o hormônio tireoestimulante (TSH), bem como com antígenos relacionados aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)⁴.

A neutropenia induzida pela clozapina parece ser a única geneticamente determinada, sendo encontrada em 1% dos doentes recebendo essa droga⁴. Isso parece ser causado pelo íon nitrênio, um metabólito da clozapina, o qual por sua vez causa depleção do ATP e redução na glutatona, levando os neutrófilos a serem altamente suscetíveis a apoptose induzida por oxidação (Figura 1)⁴. A reação parece estar ligada ao polimorfismo genético dos genes do fator de necrose tumoral, os quais estão em desequilíbrio de união com os alelos do antígeno leucocitário humano (HLA)⁴.

Neutrofilia

A neutrofilia pode ser relacionada a doenças mieloproliferativas, mas mais frequentemente resulta de infecção ou inflamação¹. Drogas também podem induzir leucocitose¹. Os glucocorticoides causam neutrofilia por induzirem a liberação de neutrófilos da medula óssea¹. Embora isso possa variar, glucocorticoides tipicamente não costumam causar leucocitose acima de 20.000/mm³ ou desvio à esquerda¹. Tal elevação na leucometria ou um aumento em seus estratos podem sugerir a presença de infecção¹. Agonistas adrenérgicos e epinefrina produzem neutrofilia pela liberação de neutrófilos do *pool* marginado¹. O lítio causa leve neutrofilia e foi usado como tratamento da neutropenia antes da disponibilidade dos agentes estimuladores de colônias¹.

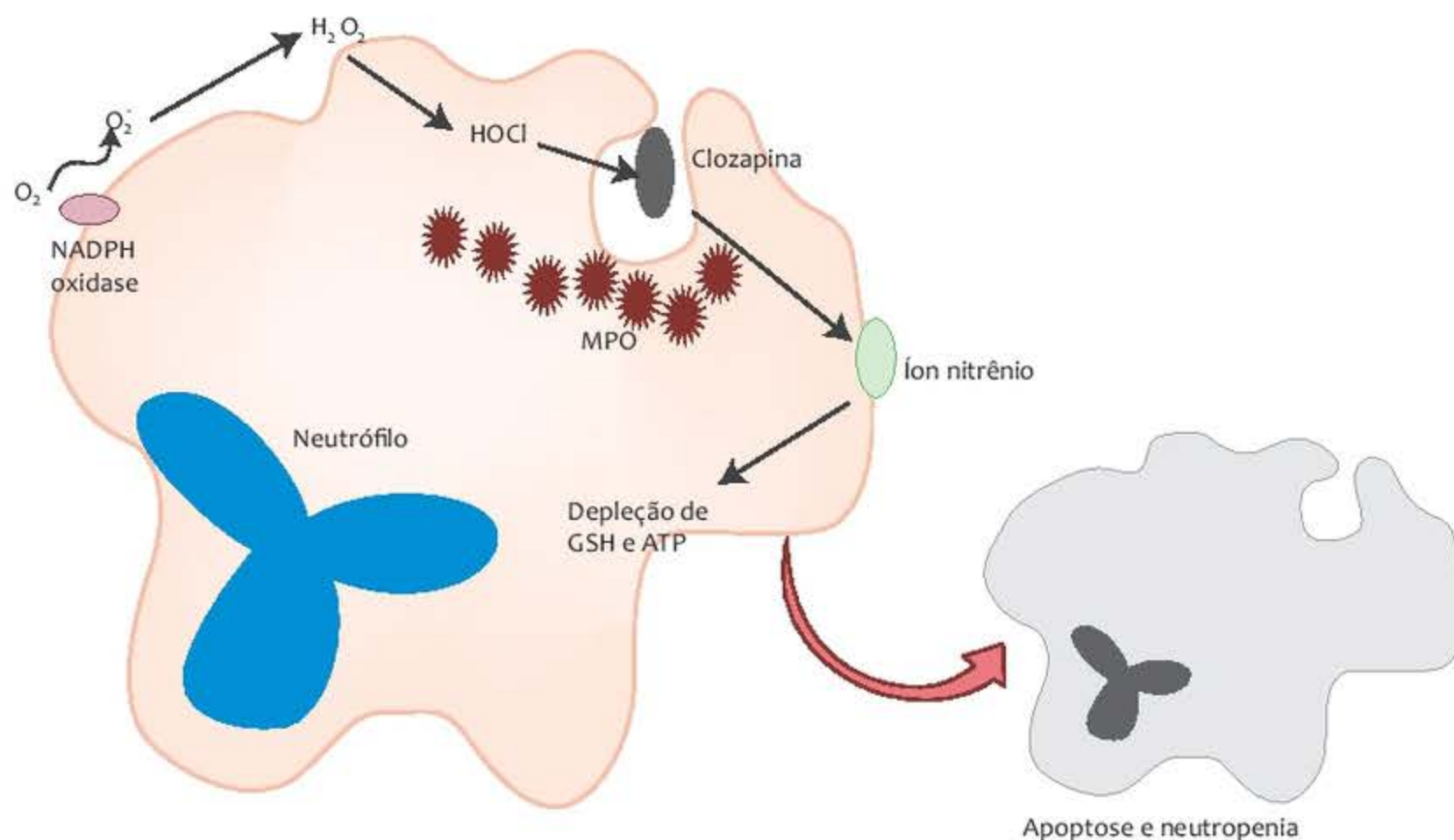


Figura 1 Neutropenia pela clozapina. GSH: glutatona. A NADPH oxidase gera superóxidos, que originam ácido hipocloroso pela mieloperoxidase e superóxido dismutase. Estes reagem com a clozapina originando os íons nitrênio que depletam a glutatona e o ATP, levando a apoptose de neutrófilos e neutropenia.

A leucocitose é frequentemente vista com o uso de G/GM-CSF, frequentemente utilizado para reduzir a gravidade e duração da neutropenia de quimioterapia¹. A síndrome de Sweet pode ser induzida por drogas como sulfametoxazol-trimetoprim, outros antibióticos e G-CSF¹.

Eosinofilia

Pode resultar tanto de distúrbios hematológicos intrínsecos, como ser secundária a uma variedade de desordens sistêmicas e alérgenos, incluindo drogas¹. As drogas mais frequentemente relacionadas são penicilinas, sulfas, alopurinol, fenitoína, carbamazepina e ouro. Pode constituir a plêiade de sinais e sintomas que compõem a síndrome DRESS observada comumente associada com antibióticos e anticonvulsivantes, porém outras drogas são também implicadas¹.

Conclusão

Os médicos devem compreender a necessidade de conhecer as consequências hematológicas do uso de determinadas drogas e estar preparados para identificar e corrigir esses eventos em seus pacientes.

Referências bibliográficas

1. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematol*. 2009. Article ID 495863. doi: 10.1155/2009/495863.
2. Cox A. Recognition and management of drug-induced blood disorders. *Prescriber*. 2007;5 February.
3. Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimethoprim-sulphamethoxazole associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J Intern Med*. 1990;228:353-60.
4. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:63-79.
5. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *J Hematol*. 2009;84:428-34.

Alterações pulmonares

Paulo Ricardo Criado
Roberta Fachini Jardim Criado

As doenças pulmonares induzidas por drogas podem se apresentar sob a forma de síndromes variadas (Tabela 1), apresentações clínicas (Tabela 2), padrões radiológicos distintos (Tabela 3) e ser causadas por uma ampla variedade de drogas (Tabela 4)¹. As apresentações mais comuns de doença pulmonar induzida por droga são anormalidades ao exame radiológico do tórax ou um complexo de sintomas¹.

Reações de hipersensibilidade

A maioria das drogas que causam efeitos adversos pulmonares mostra seus efeitos por meio de reações de hipersensibilidade¹. Os sintomas respiratórios consistem em dispneia, tosse, febre e sinais de hipoxemia^{1,2}. Eosinofilia periférica, se presente, pode ajudar a indicar a diagnose¹. A radiologia do tórax demonstra infiltrados alveolares localizados ou bilaterais¹.

Tabela 1 Síndromes clínicas que podem expressar doença pulmonar induzida por drogas

Asma
Bronquiolite obliterante e pneumonia em organização
Infiltrado por hipersensibilidade
Pneumonite intersticial ou fibrose
Edema pulmonar não cardiogênico
Derrame pleural
Infiltrado pulmonar com eosinofilia
Doença vascular pulmonar

Tabela 2 Formas de apresentação clínica das doenças pulmonares induzidas por drogas

Apresentação clínica	Drogas envolvidas
Asma	AAS, betabloqueadores, cocaína, dipiridamol, hidrocortisona, interleucina 2, leflunomida, metilfenidato, nitrofurantoína, protamina, sulfassalazina, timolol, alcaloides da vinca (com mitomicina C)
Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização	Amiodarona, bleomicina, cocaína, ciclofosfamida, metotrexato, mitomicina C, penicilamina, radiação, sulfassalazina, tetraciclina, minociclina
Lúpus eritematoso induzido por droga	Dilantina, difenil-hidantoína, hidralazina, hidroclorotiazida, isoniazida, minociclina, ácido para-aminossalicílico, penicilamina, procainamida, propiltiouracil, estreptomicina, sulfonamidas
Infiltrado de hipersensibilidade	Azatioprina, 6-mercaptopurinas, busulfan, fluoxetina, radiação
Pneumonia intersticial ou fibrose	Anfotericina B, alcaloides da vinca (com mitomicina), bleomicina, bissulfan, carbamazepina, clorambucil, cocaína, ciclofosfamida, difenil-hidantoína, flecainide, heroína, melfalan, metadona, metotrexato, metisergida, metilfenidato, nitrofurantoína, nitrosoureas, óleo mineral, procarbazina, silicone, tocainida, rituximabe, anti-TNF α
Hemorragia parenquimatosa	Anticoagulantes, azatioprina com 6-mercaptopurina, cocaína, óleo mineral, nitrofurantoína, radiação
Edema pulmonar não cardiogênico	Alcaloides da vinca (com mitomicina), betamiméticos (ritodrina, terbutalina), clordiazepóxido, cocaína, citarabina, gencitabina, fator de necrose tumoral, fenotiazidas, heroína, hidroclorotiazida, metadona, mitomicina C, óleo etilizado, protamina, sulfassalazina, agentes tocolíticos, antidepressivos tricíclicos
Derrame pleural	Ácido para-aminossalicílico, amiodarona, agentes tocolíticos, anticoagulantes, bleomicina, bromocriptina, busulfan, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina 2, metotrexato, metisergida, mitomicina-C, nitrofurantoína, procarbazina, radiação
Infiltrado pulmonar com eosinofilia	Ácido para-aminossalicílico, amiodarona, anfotericina B, bleomicina, carbamazepina, difenil-hidantoína, etambutol, etoposídeo, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), isonizida, metotrexato, mitomicina-C, nitrofurantoína, procarbazina, sulfassalazina, sulfonamidas, tetraciclina, trazodona
Doença vascular pulmonar	Busulfan, cocaína, heroína, metadona, metilfenidato, nitrosoureas, radiação, supressores do apetite (dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina)

Tabela 3 Padrões radiológicos das doenças pulmonares induzidas por drogas

Padrões radiológicos		Drogas envolvidas
Opacidade alveolar difusa	Por edema pulmonar	Arabinosídeo C, cocaína, heroína, interleucina 2, OKT3, ritodrina, salicilatos, terbutalina, tricíclicos
	Por hemorragia pulmonar	Anticoagulantes, cocaína, penicilamina, quinidina
Opacidade alveolar focal		Amiodarona, ácido para-aminossalicílico, aspiração de óleo mineral, nitrofurantoína, penicilina, sulfonamidas
Opacidade intersticial difusa		Amiodarona, bleomicina, bussulfan, ciclofosfamida, carmustina, metotrexato, mitomicina-C, nitrofurantoína, procarbazona, sais de ouro, oxigênio, tocinamida
Nódulos pulmonares		Amiodarona, aspiração de óleo mineral, bleomicina, ciclosporina A

Edema pulmonar não cardiogênico

A síndrome de edema pulmonar não cardiogênico manifesta-se como um desconforto respiratório agudo que ocorre ao longo de horas¹. Em muitas circunstâncias, é decorrente de dano do endotélio capilar, causando edema por aumento da permeabilidade. A radiologia do tórax demonstra infiltrados acinares bem definidos e difusos na presença de uma área cardíaca normal¹. O exame físico revela crepitações difusas e significativa hipoxemia nos exames laboratoriais¹.

Pneumonite intersticial ou fibrose

A pneumonite intersticial aguda pode se apresentar de maneira similar ao edema pulmonar não cardiogênico¹. Na forma crônica, as manifestações são lentas e progressivas, com tosse, dispneia, perda de peso, dor torácica pleurítica² e baqueteamento digital¹. A radiologia do tórax geralmente demonstra infiltrados reticulares que se iniciam na região subpleural das bases pulmonares e progridem no sentido de acometer todo o pulmão¹. O prognóstico geralmente é pior do que o de edema pulmonar não cardiogênico¹.

Estima-se que a doença pulmonar intersticial induzida por droga (DPIID) seja responsável apenas por cerca de 3% das doenças intersticiais pulmonares³. Pode se desenvolver após poucos dias do uso do medicamento ou após vários anos do uso da droga². O seu diagnóstico só deve ser firmado

Tabela 4 Drogas relacionadas como desencadeadoras de doença pulmonar

Classe farmacológica ou finalidade terapêutica	Drogas
Anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos	Carbamazepina, clordiazepóxido, fluoxetina, fenotiazidas, fenitoína, trazadona, tricíclicos
Anti-inflamatórios	AAS, metotrexato, ouro, penicilamina
Antimetabólicos	Azatioprina, citarabina, fludarabina, gencitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato
Anti-infecciosos	Anfotericina B, ácido para-aminossalicílico, etambutol, estreptomicina, isoniazida, minociclina, nitrofurantoína, sulfassalazina, sulfonamidas
Modificadores da resposta biológica	Fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interferon, interleucina 2, antifator de necrose tumoral (anti-TNF), rituximabe
Drogas cardiológicas	Amiodarona, anticoagulantes, betabloqueadores, dipiridamol, flecainida, hidralazina, hidroclorotiazida, inibidores da enzima conversora, protamina, tocinida
Agentes quimioterápicos e imunossupressores	Alcaloides da vinca (com mitomicina), agentes hormonais (bicalutamida, nilutamida, tamoxifeno), bleomicina, bussulfan, clorambucil, ciclosporina, ciclofosfamida, etoposídeo, melfalan, mitomicina-C, nitrosoureas, procarbazona, gefitinib
Meios de contraste e substâncias intravenosas	Sangue, oleato de etanolamina, óleo etiodizado, talco
Drogas ilícitas	Cocaína, heroína, metadona, metilfenidato, drogas narcóticas e sedativas
Agentes diversos	Agentes tocolíticos, betamiméticos (terbutalina, ritodrina), bromocriptina, dantroleno, L-triptofano, metisergida, óleo mineral, propiltiouracil, radiação, silicone, timolo (oftálmico)

após a exclusão de outras etiologias para o dano pulmonar². As provas de função pulmonar na maioria dos casos de DPIID apresentam um padrão de anormalidade restritiva com valores reduzidos de DLCO².

A histopatologia das reações adversas pulmonares às drogas é frequentemente inespecífica e mimetiza as alterações de outras condições, como a pneumonia intersticial idiopática e a doença do tecido conectivo². Quase todos os padrões histopatológicos podem ser encontrados²:

- ♦ dano alveolar difuso (DAD);
- ♦ pneumonia intersticial crônica (PIC) [que inclui vários padrões, como pneumonia intersticial não específica (PINE), pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia intersticial descamativa (PID)];
- ♦ pneumonia organizada (PO);
- ♦ pneumonia eosinofílica (PE);
- ♦ pneumonia de hipersensibilidade (PH);
- ♦ doença pulmonar granulomatosa (DPG).

Enquanto algumas drogas, como minociclina, nitrofurantoína e metotrexato induzem reações em padrões típicos (pneumonia eosinofílica, pneumonia do tipo celular não específica e doença pulmonar granulomatosa intersticial aguda, respectivamente), outras drogas, como amiodarona e bleomicina, podem estar associadas com mais de um tipo histopatológico².

Atualmente, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) constitui o melhor método não invasivo para o diagnóstico de doença intersticial pulmonar induzida por droga, mostrando resultados similares àqueles encontrados nas doenças pulmonares intersticiais de outras causas ou àqueles encontrados na pneumonia intersticial idiopática². A TCAR pode apresentar anormalidades em doentes com radiografias normais e ainda servir para monitorar a resposta ao tratamento².

Doença pulmonar intersticial nas condições sistêmicas induzida por drogas³

Além da *hemorragia alveolar difusa* (HAD), a qual pode indicar vasculite induzida por droga, *infiltrados pulmonares* e raramente um quadro de *síndrome do desconforto respiratório do adulto* podem ocorrer nas seguintes situações:

- ♦ A síndrome hemolítica e urêmica pode se desenvolver sob a forma de insuficiência renal, anemia, hemólise, esquizócitos e hipertensão pulmonar durante ou vários meses após o tratamento com mitomicina C ou gemcitabina.
- ♦ A síndrome de hipersensibilidade à droga, também conhecida como síndrome DRESS, se caracteriza pela tríade clássica de febre, exantema e envolvimento de órgãos internos, com hepatite, miocardite, nefrite ou

infiltrados pulmonares. A síndrome DRESS frequentemente associa-se ao uso de anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, difenil-hidantoína, carbamazepina) e lamotrigina, alopurinol e sulfonamidas. As manifestações torácicas ocorrem em cerca de 10% dos doentes e incluem pneumonia intersticial linfoide, pneumonia eosinofílica, derrames pleurais, aumento de linfonodos e pneumonia em organização.

- ◆ Embora a pleura seja mais frequentemente envolvida do que os pulmões no lúpus eritematoso induzido por droga, os infiltrados pulmonares muitas vezes se desenvolvem nesta condição. A hemorragia alveolar não constitui uma característica do lúpus induzido por droga, contrastando com sua natural ocorrência nos casos de lúpus eritematoso sistêmico.

Desordens mediastinais e pleurais

Efusões pleurais que se resolvem espontaneamente ou com a retirada da droga são observadas no lúpus eritematoso sistêmico induzido por droga¹. Quadros de pneumotórax podem se complicar com a quimioterapia sistêmica e o uso das drogas ilícitas¹. Hemotórax ou hematomas mediastinais podem ser uma complicação do uso de anticoagulantes¹. Adenopatia mediastinal pode ser uma complicação do uso do dilantin, ciclosporina ou metotrexato¹. Lipomatose mediastinal pode complicar o uso de corticosteroide e efusões pleurais agudas podem ocorrer em associação com drogas como parte de reações de hipersensibilidade¹.

Doença vascular pulmonar

A ocorrência de doença pulmonar veno-oclusiva, caracterizada pela oclusão de vênulas pulmonares com elevação subsequente da pressão pulmonar, parece estar aumentando entre pacientes recebendo agentes citotóxicos para tratamento de malignidade¹. Drogas ilícitas podem causar vasculite e hipertensão². Sprays nasais alfa-adrenérgicos são associados com fibrose intersticial e obliteração dos vasos pulmonares¹. Drogas contendo estrógenos e supressores do apetite são associadas com hipertensão pulmonar¹.

Lúpus induzido por droga

Drogas podem exacerbar lúpus latente, induzir lúpus em pessoas predispostas ou causar a doença¹. Os doentes com lúpus induzido por droga podem desenvolver uma variedade de sintomas sistêmicos, incluindo febre, mialgias, erupção cutânea, artralgia, artrite e sinovite¹. Os pulmões e a pleura são acometidos em uma frequência que varia entre 50 e 75% dos casos de lúpus induzido por droga¹. A proporção de acometimento de gênero no lúpus induzido por droga é de 1:1 entre homens e mulheres, enquanto que no lúpus espontâneo é de 1:9¹. No lúpus induzido por droga constituem manifestações raras as lesões discoides (0%), o eritema malar (2%), a doença renal (5%) e a doença do sistema nervoso central (0%)¹. Os níveis de complemento e imunocomplexos são normais¹. Em mais de 95% dos casos estão presentes anticorpos anti-histona, porém o anti-DNA dupla hélice é negativo¹. Mais de 90% dos casos de lúpus induzido por droga estão relacionados ao uso de difenil-hidantoína, hidralazina, isoniazida ou procainamida¹.

Broncoespasmo induzido por droga

Aumento da resistência das vias aéreas é observado em pessoas normais e em pacientes com asma assintomática que usam propanolol e outros agentes antagonistas beta-adrenérgicos¹. Esses agentes devem ser evitados em todos os pacientes com doença pulmonar obstrutiva, se possível¹. Os mesmos achados podem ser observados em doentes asmáticos recebendo colírio de timolol para glaucoma¹.

O ácido acetilssalicílico (AAS) produz broncoespasmo em cerca de 4% dos pacientes asmáticos, e sintomas similares em pacientes que usam outras drogas anti-inflamatórias não hormonais¹. Em pacientes asmáticos com pólipos nasais, a incidência pode chegar a 75% (denominada síndrome de Santer)¹. O broncoespasmo induzido pelo AAS geralmente torna-se aparente na terceira e quarta décadas de vida e é mais comum em mulheres¹.

De forma interessante, algumas preparações utilizadas no tratamento do broncoespasmo (p. ex., albuterol) podem induzir tosse ou broncoespasmo decorrente de materiais outros que o agente broncodilatador na preparação¹.

Drogas cardiovasculares

Amiodarona

É um exemplo de droga cardiovascular que causa toxicidade pulmonar¹. Pode causar variados padrões de toxicidade pulmonar, incluindo pneumonite intersticial crônica, bronquiolite obliterante, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e massa pulmonar solitária¹. Os mecanismos patogênicos envolvidos incluem vias imunes, toxicidade direta da droga nas células pulmonares e efeitos de radicais livres¹. Em geral, a pneumonia intersticial se instala em doentes que receberam doses superiores a 400 mg/dia¹. A pneumonite intersticial crônica tem início insidioso, com tosse não produtiva, dispneia, perda de peso e infiltrados alveolares em placa e intersticial difuso no raio X do tórax¹. A forma denominada pneumonia organizada é caracterizada por tosse não produtiva, dor torácica pleurítica, febre, dispneia e opacidades alveolares em placa na radiologia¹. Esse padrão é observado em 25% dos casos de toxicidade pulmonar pela amiodarona¹. O tratamento é a retirada da amiodarona e o uso de corticosteroide oral, iniciando com prednisona 40-60 mg/dia e reduzindo a dose a cada 2 a 6 meses, nos casos graves¹.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (I-ECA)

Em cerca de 3 a 20% dos doentes usando essas drogas ocorre tosse seca, persistente e frequentemente noturna, a qual pode exigir retirada da droga¹. A tosse geralmente começa vários meses depois do início do uso da droga, porém pode começar de forma precoce na primeira dose ou bem tardiamente, após um ano, por exemplo¹.

A patogênese da tosse induzida pelos I-ECA não está esclarecida, porém suspeita-se que cininas e a substância P participem destas vias¹. A retirada da droga é suficiente para a parada dos sintomas¹. Caso o doente tenha uma boa resposta terapêutica com o I-ECA, um antagonista do receptor da angiotensina II, como a losartana, pode ser considerado como alternativa terapêutica, uma vez que bloqueia apenas os receptores da angiotensina II e não tem efeito sobre as cininas ou outros mediadores¹.

Agentes anti-inflamatórios não hormonais

Ácido acetilssalicílico (AAS)

A tríade do AAS é caracterizada por asma, polipose nasal e hipersensibilidade à droga¹. A frequência dessa síndrome em asmáticos é de cerca de 4%¹.

A primeira manifestação é uma rinite vasomotora com gotejamento aquoso¹. Subsequentemente há o aparecimento de pólipos nasais, e em torno da meia-idade a maioria dos doentes demonstra uma resposta asmatiforme¹. Cerca de 30 minutos a duas horas após a ingestão do AAS, surgem sintomas como sibilância, rubor facial, angioedema e sintomas gastrintestinais¹.

Metotrexato

Complicações pulmonares com o uso do metotrexato em doses anti-inflamatórias incluem infecções oportunistas (em geral, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, histoplasma, *Nocardia*, *Legionella* ou citomegalovírus), pneumonite aguda intersticial, fibrose intersticial e asma¹. Na pneumonite intersticial geralmente há um início subagudo com dispneia, febre e tosse¹.

Quimioterápicos e drogas imunossupressoras

Bleomicina

Esta droga se deposita na pele e nos pulmões, causando ulcerações cutâneas e fibrose pulmonar intersticial, pois esses dois órgãos são relativamente deficientes na enzima que inativa a bleomicina¹. Pneumonite potencialmente fatal, a qual progride para fibrose pulmonar intersticial, ocorre em cerca de 10% dos doentes tratados com bleomicina¹.

Variáveis clínicas que podem aumentar o risco de ocorrência de toxicidade pulmonar com a bleomicina incluem maiores doses acumulativas ($> 500 \text{ mg/m}^2$), altas frações de oxigênio inspirado, radioterapia e o uso de outras drogas citotóxicas¹. Os sintomas incluem febre, tosse, dispneia ao exercício e/ou dor pleurítica e subesternal¹. Os achados radiológicos geralmente consistem em opacidades bibasilares bilaterais, opacidades reticulonodulares ou finas opacidades nodulares, com frequente distribuição periférica¹.

Mitomicina-C

A incidência de toxicidade pulmonar é de 5%, podendo haver broncoespasmo, pneumonite aguda, síndrome hemolítico-urêmica símile, dano pulmonar agudo, pneumonite intersticial crônica e doença pleural¹.

Bussulfan

A incidência de toxicidade pulmonar sintomática é menor que 5%, ocorrendo tosse e dispneia ao exercício. Também podem ocorrer febre e perda de peso¹. O intervalo entre o início do uso da droga e o surgimento dos sintomas pulmonares pode ser maior que 4 anos¹. O padrão radiológico é reticular bilateral ou reticulonodular¹.

Ciclofosfamida

A incidência de toxicidade pulmonar é menor que 1%, com tosse não produtiva, dispneia, febre e fadiga. O padrão radiológico é reticular bilateral ou de opacidades nodulares difusas¹.

Paclitaxel

Causa reações de hipersensibilidade com dispneia, broncoespasmo e pneumonite¹.

Antimicrobianos

Nitrofurantoína

É o agente antimicrobiano mais relatado como causador de toxicidade pulmonar¹. Há dois padrões distintos: agudo, ocorrendo horas ou dias após início do tratamento, e crônico insidioso, começando a se manifestar após semanas a anos de uso contínuo da droga¹. A forma aguda é uma reação de hipersensibilidade com sintomas como febre, dispneia, tosse irritativa e erupção cutânea, consistentes com síndrome DRESS, na qual há eosinofilia periférica frequente e achados radiológicos com padrão reticular difuso com algum predomínio basal¹. A forma crônica representa um dano tecidual direto por agentes oxidantes, com sintomas de dispneia, tosse seca e fadiga, com

a febre sendo de ocorrência incomum¹. Os estudos com tomografia computadorizada de alta resolução podem demonstrar fibrose predominantemente subpleural ou de distribuição peribroncovascular¹.

Sulfassalazina

Pode causar pneumonite intersticial, fibrose e pneumonia organizada com bronquiolite obliterante¹. A apresentação clínica consiste em tosse seca, dispneia progressiva e febre, associadas com exantema e eosinofilia periférica (síndrome DRESS) que surge 1 a 6 semanas após a introdução da droga¹.

Tetraciclina e minociclina

Há relatos de casos lembrando eosinofilia pulmonar simples e síndrome DRESS¹.

Sulfonamidas, ácido para-aminossalicílico, etambutol, ampicilina e cefalosporinas

Há relatos de casos lembrando reação pulmonar eosinofílica similar à encontrada em usuários de sulfassalazina e tetraciclina¹.

Griseofulvina, isoniazida, ácido para-aminossalicílico, penicilina, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina

Podem produzir síndromes lúpus-símiles¹.

Pentamidina

Pode causar febre, broncoespasmo e pneumotórax¹.

Referências bibliográficas

1. Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleav Clin J Med*. 2001;68(2):782-95.
2. Matsuo A. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research*. 2012;13:39.
3. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71:301-26.

Reações adversas a drogas no fígado

Silvia Regina Pereira Soares

Maurício Fernando de Almeida Barros

Introdução

A lesão hepática induzida por drogas, conhecida mundialmente como DILI (*drug induced liver injury*), é caracterizada por uma gama de alterações hepáticas relacionadas ao uso de diversas substâncias. Essas substâncias são em sua maioria metabolizadas e/ou excretadas no fígado. Nos Estados Unidos, segundo dados da FDA (Food and Drug Administration), a DILI é responsável por 56% dos casos de insuficiência hepática aguda grave, mais frequentemente conhecida pelo termo “hepatite fulminante”, estando o paracetamol (acetoaminofeno) no topo da lista (Figura 1).¹ Para contemplar a nomenclatura em português, substituímos o termo DILI pelo que consta no Código Internacional de Doenças em sua versão CID-10, com o código K71.2, denominado “doença hepática tóxica com hepatite aguda” ou, simplesmente, hepatite tóxica, utilizando então as iniciais HT.

No Brasil corresponde a cerca de 0,2% de todas as internações hospitalares e a 2 a 3% de todas as internações por efeitos adversos a medicamentos. Apesar de ter uma incidência baixa, de 7,6 por 1.000.000 de habitantes/ano, é causa de aproximadamente 25% dos casos com diagnóstico de insuficiência hepática aguda grave, com alta mortalidade nesse espectro de acometimento hepático.^{2,3}

O espectro clínico é bastante variado, desde o quadro mais comum, apenas com alteração de enzimas hepáticas de forma assintomática, passando pela forma mais grave de insuficiência hepática aguda grave até as formas mais raras de hepatite crônica e cirrose hepática.⁴

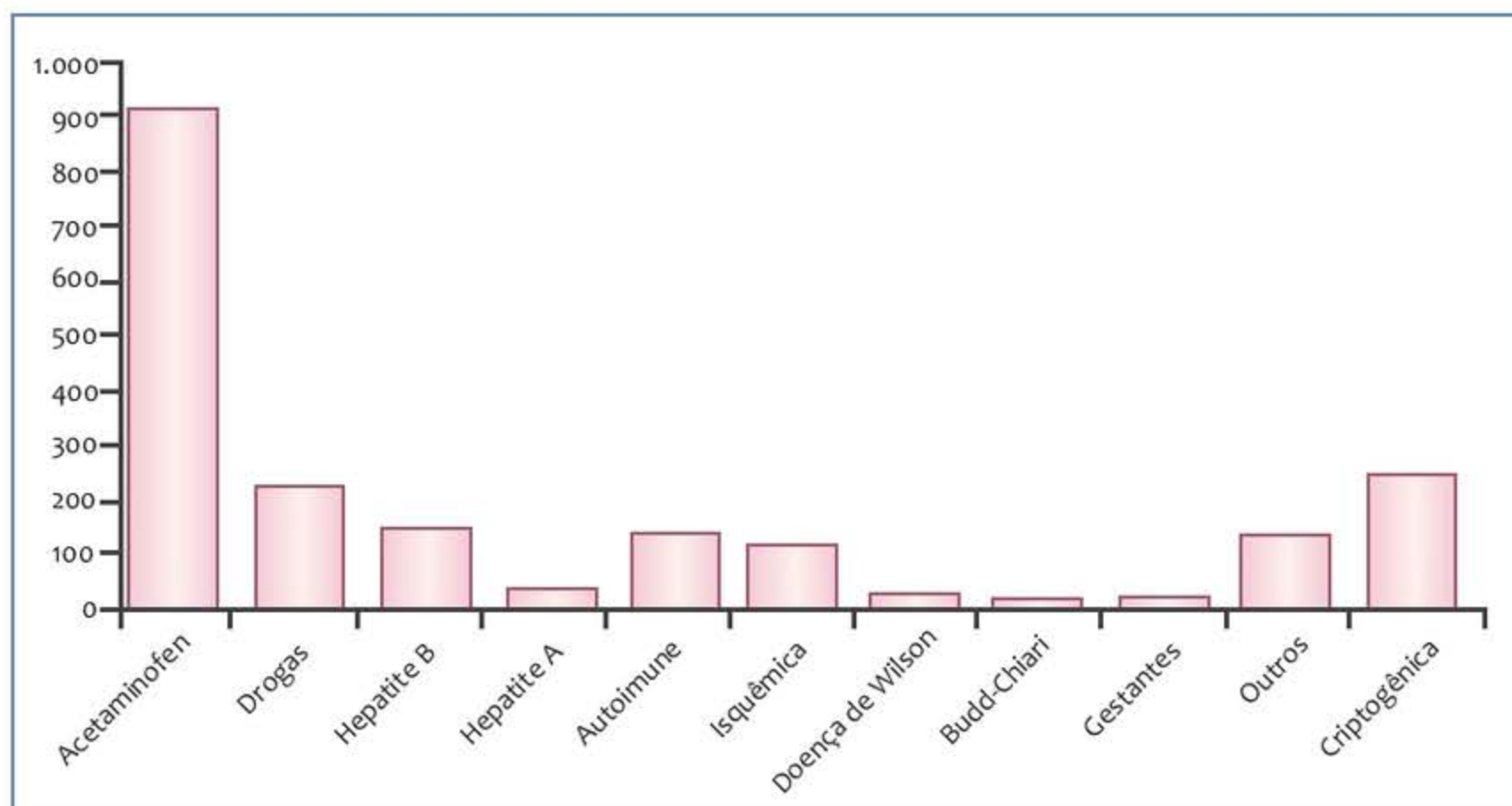


Figura 1 Etiologias. Adaptada de: Lee WM.¹

O diagnóstico eminentemente clínico associado à inexistência de exames complementares específicos torna primordial a exclusão de outras doenças, além de atrasar a correta detecção desta patologia na maioria dos casos.^{4,5}

Fisiopatogenia

A maioria dos fármacos ingeridos por via oral é lipossolúvel, necessitando de metabolização hepática para transformá-los em metabólitos hidrossolúveis, mediante a ação das enzimas do citocromo P-450, um sistema enzimático constituído por uma grande variedade de isoenzimas.

As vias de metabolização hepática das medicações que ingerimos seguem dois caminhos principais: “via segura” quando são metabolizadas pelo fígado e completamente eliminadas sem qualquer dano; e quando há formação de metabólitos ativos por um mecanismo de bioativação, podendo dessa maneira sofrer detoxificação e eliminação completa ou promover necrose e apoptose com potencial hepatotoxicidade (Figura 2).⁶

Podemos classificar a HT em intrínseca e idiossincrática. Intrínsecas são aquelas previsíveis que causam lesão de forma direta ou indireta. As idiossincráticas são mais raras e preocupantes, já que são completamente imprevisíveis. Podemos dividir a fisiopatologia da HT em três etapas:

- ♦ Etapa 1: fadiga celular, com sofrimento da mitocôndria e reações imunológicas específicas.
- ♦ Etapa 2: aparecimento da transição na permeabilidade mitocondrial.
- ♦ Etapa 3: apoptose ou necrose na dependência do acúmulo de radicais livres no hepatócito.^{6,7}

Uma variedade enorme de fatores pessoais, genéticos e enzimáticos estão envolvidos com a hepatotoxicidade das medicações (Tabela 1).⁶⁻⁸

Dentre os possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatogenia dos diversos espectros da HT, podemos citar:

- ♦ Hepatite aguda: toxicidade metabólica, imunoalérgica ou autoimune.
- ♦ Colestase aguda: inibição da secreção biliar.
- ♦ Esteatose macrovesicular: diminuição da secreção de lipoproteínas.
- ♦ Esteatose microvesicular: inibição da betaoxidação mitocondrial dos ácidos graxos.
- ♦ Fosfolipidose: inibição das fosfolipases lisossômicas.

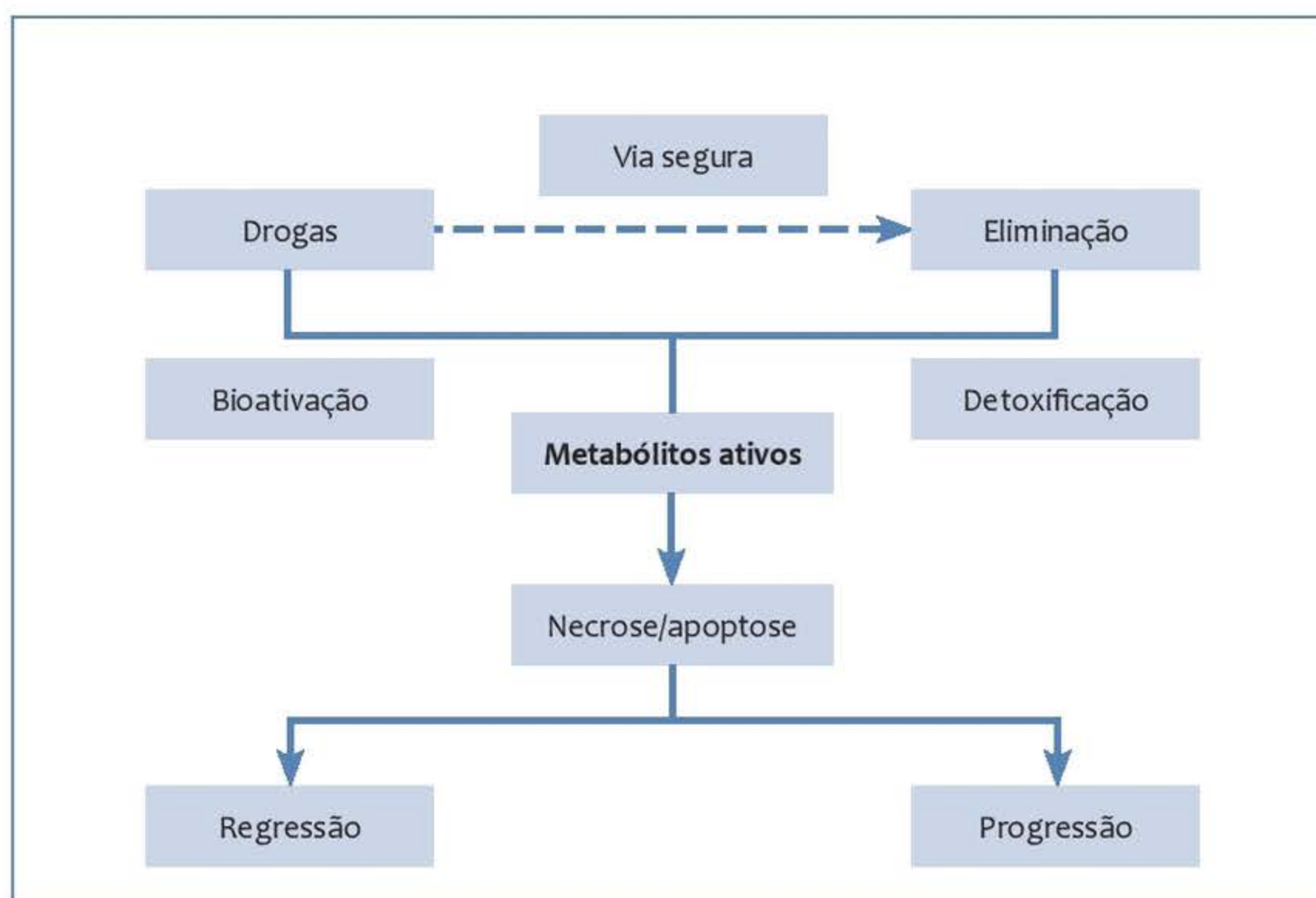


Figura 2 Metabolização hepática. Adaptado de Alves PRA, et al.⁶

Tabela 1 Fatores pessoais, genéticos e enzimáticos envolvidos na hepatotoxicidade das medicações

Idade	Idosos (43% das internações por hepatite aguda em > 50 anos)		ISZ, metotrexato, AINEs, amoxicilina, ampicilina, AMX-CLV
	Crianças		Eritromicina, valproato
Sexo	Mulheres		Diclofenaco, ISZ, halotano
	Homens		Azatioprina
Interação com outros fármacos	Indutores do CP450		Halotano, ISZ, valproato
	Inibidores da betaoxidação		Amiodarona, valproato
Características individuais	Doença hepática (cirrose)		ISZ, metotrexato
	Insuficiência renal		Alopurinol, metotrexato
	Obesidade		Halotano, metotrexato
	AIDS		Sulfamidas
	Exposição repetida		Halotano
Polimorfismos enzimáticos	CP450	CYP 2D6	Betabloqueadores, ADT, clorpromazina, perexilina
		CYP 2C19	Benzodiazepínicos, betabloqueadores, corticosteroides, esteroides sexuais, cetoconazol, omeprazol, warfarina
	N-acetilação	NAT2	ISZ, cafeína, sulfamidas, procainamida, hidralazina, dapsona, acebutolol
Sistema HLA	DR6 e DR2		Nitrofurantoína
	A11		ADT
	A11		Diclofenaco
	DR6		Clorpromazina
	DRB1 1501 e DRB1 0602		AMX-CLV

ISZ: isonizida; AMX-CLV: amoxicilina-ácido clavulânico; ADT: antidepressivos tricíclicos.
Adaptada de Matos, Martins, 2005.

- ◆ Hepatite crônica: alteração metabólica mediada imunologicamente.
- ◆ Ductopenia: destruição autoimune dos pequenos ductos biliares.
- ◆ Colangite esclerosante: isquemia biliar devida a lesões arteriais.
- ◆ Doença veno-oclusiva: alterações metabólicas em virtude de lesões endoteliais.
- ◆ Fibrose perissinusoidal: ativação das células de Ito.^{9,10}

Manifestações clínicas

- ◆ Lesão aguda hepatocelular: quando a relação alanina aminotransferase (ALT)/fosfatase alcalina (FA) está maior que 5 vezes o valor da normalidade (VN). Evolução grave pode ocorrer, com cerca de 10% de mortalidade, principalmente quando associada a icterícia.
- ◆ Lesão hepática aguda colestática: aumento isolado de FA maior que 2 VN, ou ALT/FA menor que 2 VN. Pode ter dois espectros clínicos: colestase pura (prurido importante e icterícia associada) ou hepatite colestática (simulando colangite aguda).
- ◆ Lesão hepática aguda mista: relação ALT/FA entre 2 e 5 VN. Está presente a icterícia, aliada a sintomas de lesão hepatocelular.
- ◆ Hepatite aguda grave: evolução com necrose hepática maciça ou submaciça.
- ◆ Hepatites crônicas: uso prolongado de medicamentos, mesmo que de forma irregular, pode causar lesões hepáticas crônicas.
- ◆ Colestase crônica/ductopenia: manifesta-se após hepatite colestática aguda, principalmente associada a colangite com destruição ductal importante.
- ◆ Hepatite granulomatosa: quando o mecanismo da lesão é imunoalérgico. A ALT está pouco alterada, assim como gamaglutamiltransferase (GGT) e FA.
- ◆ Doença hepática gordurosa não alcoólica: quando a lesão histológica presente é esteatose macro ou microvesicular.
- ◆ Doença veno-oclusiva: há obstrução progressiva das vênulas intra-hepáticas acompanhada de necrose centrolobular.⁹⁻¹¹

Na Tabela 2 encontra-se a relação das principais medicações e suas respectivas lesões hepáticas.

Diagnóstico

Como é diagnóstico de exclusão, a HT torna-se uma doença de difícil detecção. Alguns critérios utilizados para este fim são:

- ◆ Excluir possibilidade de outras etiologias.
- ◆ Anamnese criteriosa e detalhada.

Tabela 2 Principais medicações e respectivas lesões hepáticas

Tipos morfológicos	Agentes
Necrose central	Halotano, acetoaminofen, toxinas de <i>Amanita phalloides</i>
Necrose média	Sulfato ferroso, furosemida
Necrose periférica	Etanol e sulfato ferroso (altas doses)
Necrose maciça	Aflatoxina, acetoaminofen, alopurinol, diazepam
Degeneração hepatocitária	Metildopa, isoniazida, amiodarona
Esteatose macrovesicular	Tetraciclina, fósforo, etionina, etanol, metotrexato
Esteatose microvesicular	Ácido valproico
Hepatocanalicular	Eritromicina, tiabendazol, metimazol, metiltiouracil
Canalicular	Anabolizantes, anticoncepcionais orais
Peliose hepática	Esteroides anabólicos, anticoncepcionais, imunossupressores
Trombose de veias hepáticas	Anticoncepcionais orais
Cirrose macronodular	Tetracloroeto de carbono
Cirrose micronodular	Alfametildopa, metotrexato, aflatoxina
Cirrose congestiva	Alcaloide pirrolizidínico, tioguanina
Cirrose biliar	Aflatoxina, clorpromazina, tolbutamida
Fosfolipoidose	Amiodarona
Hepatite crônica	Halotano, nitrofurantoína, AAS
Colestase colangiodestrutiva	Clorpromazina, eritromicina, tiabendazol
Colangioesclerose septal	Floxuridina, formol
Neoplasias	
Carcinoma hepatocelular	Corantes azotados, anticoncepcionais, anabolizantes
Colangiocarcinoma	Aflatoxinas
Adenomas	Esteroides anabolizantes, anticoncepcionais
Sarcomas	Cloreto de vinila, arsênio
Vasculares	
Doença venoclusiva	Alcaloides pirrolizidínicos
Peliose hepática	Anabolizantes, anticoncepcionais, imunossupressores
Trombose de veias hepáticas	Anticoncepcionais orais
Esclerose hepatoportal	Cloreto de vinila, arsenicais, azatioprina

Adaptada de Mattos AA.²

- ◆ Analisar critérios cronológicos, relacionando as manifestações clínicas com o início do uso do medicamento.
- ◆ Avaliar os testes de função hepática.
- ◆ Biópsia hepática em casos específicos.¹²

Tabela 3 Diagnóstico de lesão hepática

Lesão hepática	Sugestiva	Compatível	Compatível	Incompatível	Incompatível
	Início do tratamento	Início do tratamento	Fim do tratamento	Início do tratamento	Fim do tratamento
Citotóxicas					
Primeiro tratamento	5 a 90	< 5 ou > 90	< 15	Início do medicamento após aparecimento da lesão	> 15
Retratamento	1 a 15	> 15	< 15	Idem	> 15
Colestáticas					
Primeiro tratamento	5 a 90	< 5 ou > 90	< 30	Idem	> 30
Retratamento	1 a 90	> 90	< 30	Idem	> 30

- ◆ O “redesafio” eventual (*re-challenge*) – a ser discutido nas considerações finais.

Tratamento

O tratamento padrão inicial é a imediata suspensão do uso do fármaco responsável pela doença hepática, sendo a evolução, de modo geral, benigna. Nos casos graves, quando há evolução para insuficiência hepática aguda grave, o paciente deve ser encaminhado a um serviço de referência e seus cuidados devem ser realizados em Unidade de Terapia Intensiva. Quando preenchem critérios para indicação de transplante, ele deve ser oferecido como única terapêutica curativa para HT.¹³

Hepatotoxicidade de alguns medicamentos específicos

Agentes antifúngicos

- ◆ Cetoconazol: há elevação transitória de ALT em 5 a 10% dos casos. A doença declarada se instala 60 dias após o início do tratamento, mas pode

ter início até um mês após a suspensão, sendo raros os casos de insuficiência hepática aguda grave.

- ♦ Fluconazol: é dotado de menor efeito hepatotóxico, com elevações assintomáticas das aminotransferases em menos de 5% dos pacientes, embora casos fatais tenham sido descritos em portadores do vírus HIV.
- ♦ Itraconazol: raramente causa lesão hepática, que pode ser do tipo hepatocelular e, com menor frequência, colestática.
- ♦ Flucitosina: alterações das enzimas hepáticas são encontradas em 10% dos que a utilizam.
- ♦ Terbinafina: há descrição de icterícia colestática 4 a 6 semanas após seu início. Colestase crônica com ductopenia também pode ocorrer.¹⁴⁻¹⁶

Acetaminofen/paracetamol

O paracetamol (ou acetaminofen, que é o termo utilizado nos EUA e em outros países) é um exemplo de toxicidade conhecida desde a década de 60. A droga segue uma trilha metabólica clássica. A maior parte segue o mecanismo da sulfatação e da glucoronização e uma pequena parte pelo citocromo P-450 (produz composto eletrofílico N-acetil-p-benzoquinone imino – NAPQI). Nas superdosagens, essas vias estão completamente saturadas, levando a maior parte da metabolização para a oxidação. Quando o NAPQI se acumula, liga-se a moléculas proteicas do hepatócito, causando lesão direta.^{17,18}

A principal medida terapêutica é a utilização de N-acetilcisteína, até 16 horas após a ingestão do medicamento. Isso é feito para aumentar a síntese de glutathione mediante o fornecimento da cisteína necessária. Dose utilizada: 150 mg/kg/peso, associada a 200 mL de glicose a 5% (SG) endovenoso por um período de 15 minutos, dose de ataque. Depois, 50 mg/kg/peso em 500 mL de SG 5% em quatro horas, seguidos de 100 mg/kg/peso em 1.000 mL de SG 5% nas próximas 16 horas.^{17,18}

No Brasil há poucos relatos de toxicidade grave pelo paracetamol. Mesmo diante de doenças sazonais como a dengue, quando esse medicamento é largamente utilizado, os estudos não demonstram a toxicidade por paracetamol como um problema de saúde pública relevante.^{18,19}

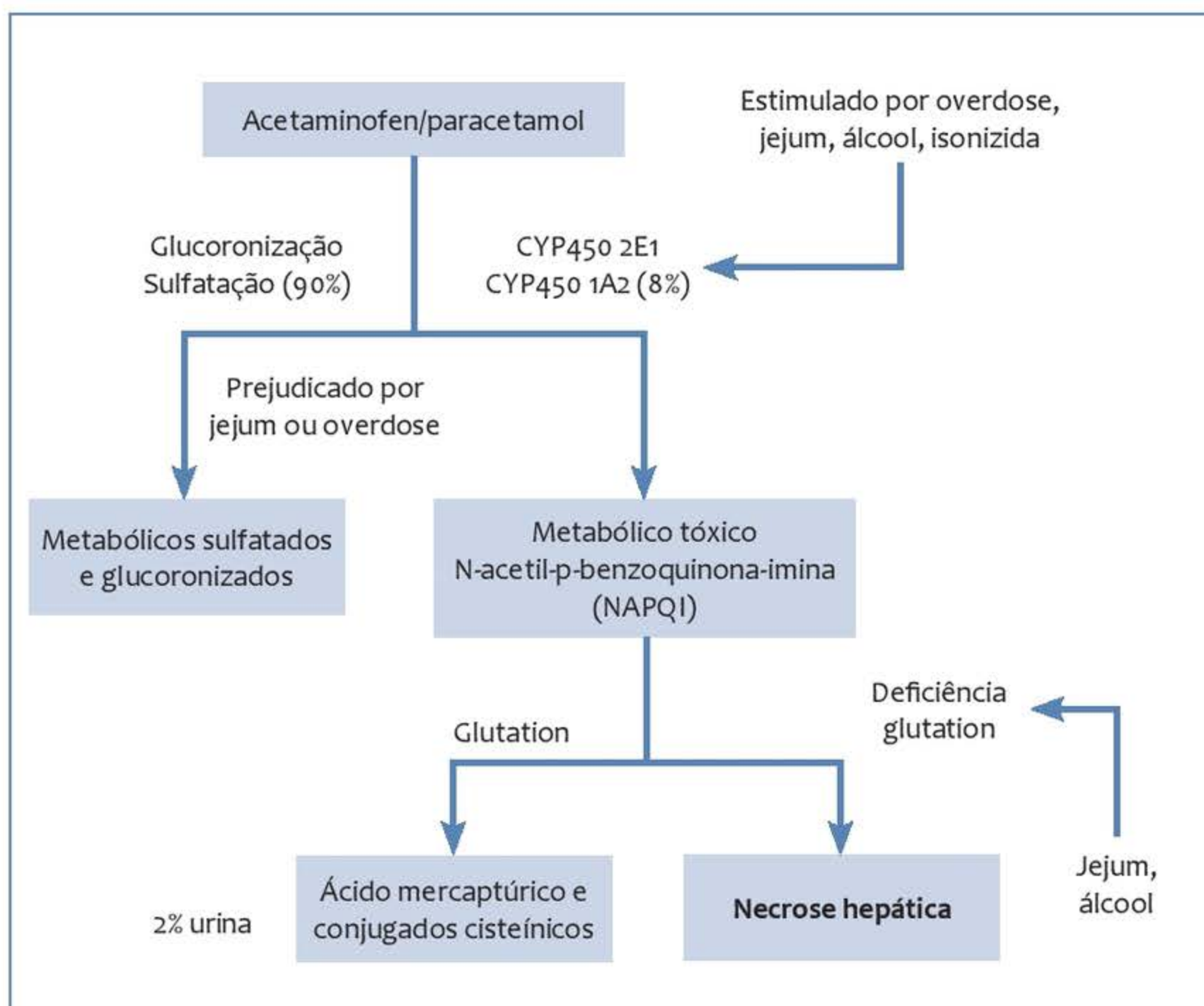


Figura 3 Mecanismo de lesão hepática por acetaminofen/paracetamol. Adaptada de Alves PRA, et al.⁶

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

A incidência de doença hepática induzida por AINEs relatada é de 1 a 5 casos por 100.000 pessoas expostas. Uma maior taxa de hepatotoxicidade foi observada entre pessoas acima dos 75 anos (risco 5,7 vezes maior que o observado em pessoas com menos de 45 anos). É interessante notar que a nimesulida mostrou uma incidência maior de dano hepático e uma taxa de hospitalização mais alta do que a observada com relação a outros AINEs: 33 por 100.000 pacientes/ano contra 22 por 100.000 pacientes/ano.¹⁰

A aspirina foi o primeiro AINE descoberto, e a lesão hepática é dependente da dose. A taxa de toxicidade é baixa, considerando que foi substituída por dipirona e ibuprofeno em pacientes pediátricos e em várias doenças reumáticas.

O diclofenaco está ligado a um alto efeito anti-inflamatório, e reações hepáticas graves e hospitalização são eventos incomuns.

Embora a nimesulida tenha sido retirada do mercado em vários países devido a dano hepático grave frequente, os dados ainda são conflitantes. Mas o mecanismo parece ser imunoalérgico, provoca elevação de ALT em 1 a 6% dos que a utilizam e vários casos de hepatite aguda têm sido descritos. A normalização hepática em geral ocorre em 2 a 17 meses após suspensão do uso. Os casos de hepatite aguda grave relatados estão associados a uso prolongado da droga.

O ibuprofeno provavelmente tem o perfil de segurança hepática mais elevado dentre os AINEs e não se identificou lesão hepática grave nos grandes estudos. Juntamente com o paracetamol e a aspirina, são os três medicamentos de venda livre mais vendidos no mundo.^{10,11}

Considerações finais

Num contexto de uso frequente em dermatologia, deve-se ter em mente a diferença básica entre estética pura, em que alguns riscos não podem ser tolerados, ainda que raros, e doenças dermatológicas potencialmente graves, em que riscos de alguns tratamentos são inerentes e inevitáveis. O exemplo do primeiro grupo é a *flutamida*. Comercializada primariamente por seu papel no câncer de próstata, teve larga utilização com objetivo de controle de acne em jovens. Sua hepatotoxicidade imprevisível foi (e infelizmente ainda é) responsável por inúmeros casos de hepatite fulminante, com alguns pacientes submetidos a transplante de fígado (Figuras 4 e 5).²⁰

Resta comentar o papel do “redesafio” não intencional. Tanto em alergias, tão familiares aos dermatologistas, quanto nas toxicidades de drogas como a HT aqui discutida, poucas vezes não se tem a “vontade de testar novamente” uma droga que até então era considerada uma “mera possível suspeita”. E quantas vezes se tem essa coragem de expor um paciente a tal desafio? Seria eticamente aceitável? Uma boa anamnese pode, muitas vezes, resolver essa questão, pois o paciente já o fez involuntariamente “sem saber” e por puro desconhecimento, permitindo assim a confirmação da suspeita.

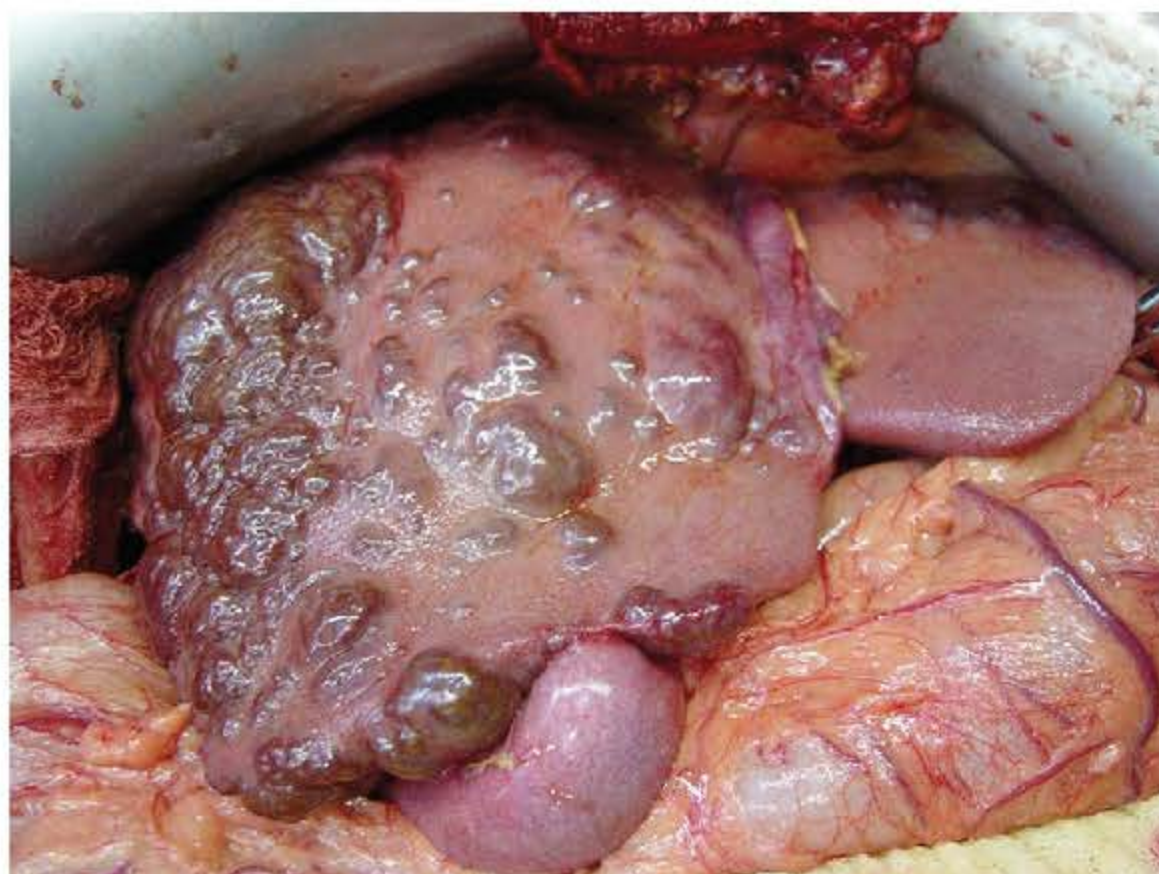


Figura 4 Caso 1: fígado com inúmeros nódulos de regeneração. A parte de aspecto “normal” (lisa) tem, na realidade, 100% de necrose, sendo que a vida vinha sendo mantida pelos nódulos.

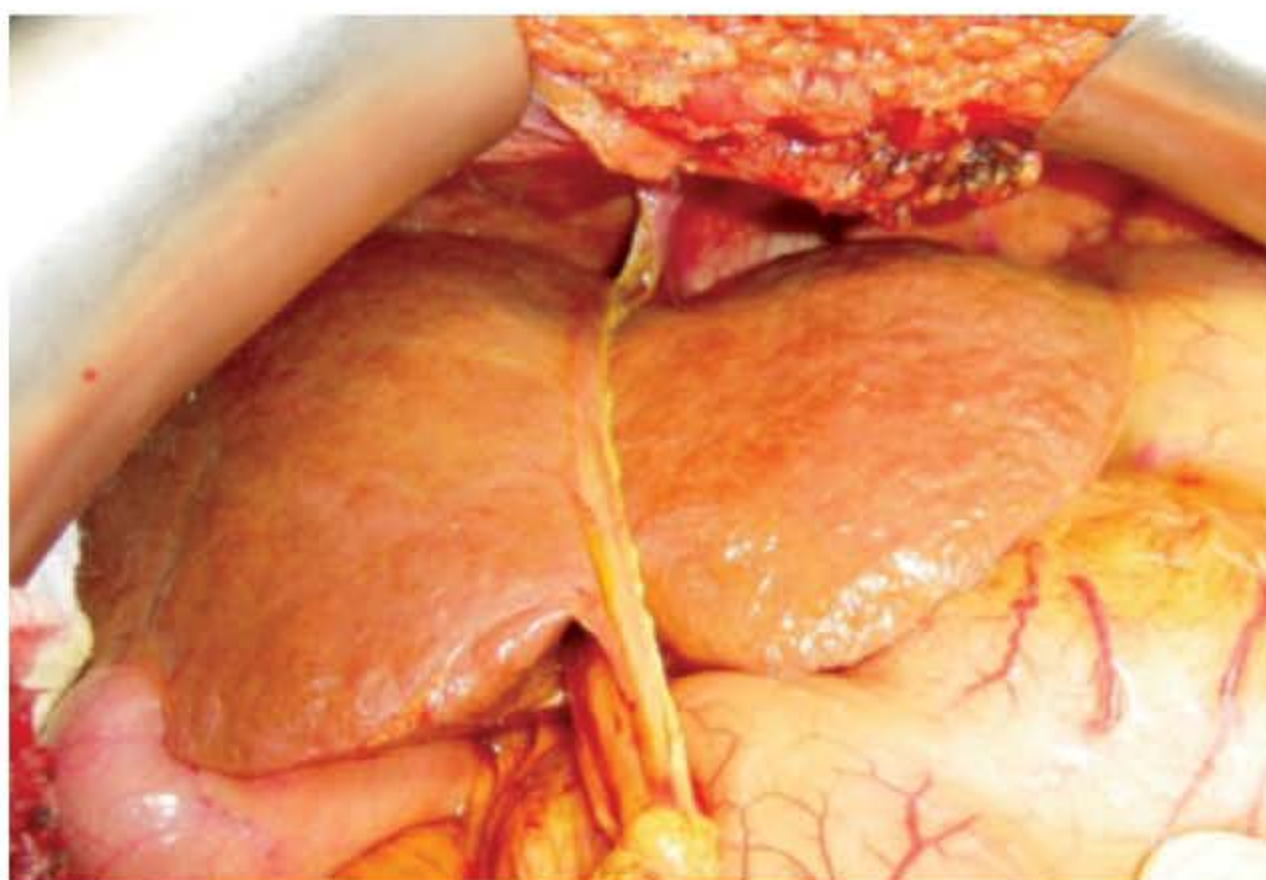


Figura 5 Caso 2: fígado com necrose maciça. Observe suas pequenas dimensões. Veja que a vesícula biliar está totalmente desviada de sua posição pela grande atrofia do fígado.

Referências bibliográficas

1. Lee WM. Drug induced liver injury comes of age. *Therapy in Liver Disease*, Barcelona. 2013:383-9.
2. Mattos AA. *Tratado de hepatologia*. Rio de Janeiro: Rubio; 2010.

3. Pauls L, Senior J. Detecting and evaluating drug-induced liver injury. Hepatoxicity Special Interest Group. March 2013; fda.gov.
4. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924-34.
5. Reuben A, Koch DG, Lee WM, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52:2065-78.
6. Alves PRA, et al. Reunião com expertos em hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: analgésicos, antitérmicos, insumos vegetais, fitoterápicos, homeopáticos e AINEs. GED. São Paulo; Agosto de 2010.
7. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf*. 2007;30:277-94.
8. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:S83-S89.
9. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol*. 2005;33:1-5.
10. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:489-99.
11. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512-21.
12. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42:481-9.
13. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure. Recommendations of the Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med*. 2007; 35:2498-508.
14. Kao WY, et al. Risk of oral anti-fungal agent-induced liver injury in taiwanese. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jun 10. doi: 10.1111/bcp.12178.
15. Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*. 2009 Mar;50(3):511-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.02.
16. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2409-19.
17. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetoaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005; 42:1364-72.
18. Walkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferases elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetoaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:87-93.
19. Lee WM, Hynan LS, Rossano L, et al. Intravenous N acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non acetoaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009 ;137:856-64.
20. Brahm J, Brahm M, Segovia R, et al. Acute and fulminante hepatitis induced by flutamide: Case series report and review of the literature. *Annals of Hepatology*. 2011;10:93-6.

SEÇÃO 8

Investigação de reações adversas a drogas

Critérios de relação causal entre erupção e medicamento

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Para atribuir a causa de uma dada erupção cutânea a determinada droga, medicamento ou fármaco, se faz necessário por vezes um árduo trabalho investigativo, o qual em diversas ocasiões pode não lograr êxito em alcançar seus objetivos, diante do uso concomitante de múltiplas medicações pelo mesmo doente, sem que haja em alguns casos a possibilidade de substituição das mesmas por grupos farmacológicos distintos e não correlatos.

Uma abordagem lógica (Tabela 1) deve se iniciar com um acurado diagnóstico clínico-dermatológico das lesões, determinando em qual grupo de manifestação a erupção se encontra: exantemática, urticada, vesicobolhosa, purpúrica, pustulosa, eczematosa, etc. Avaliar sua distribuição no tegumento e os sintomas e sinais associados é imperioso. Os dados de todas as drogas utilizadas pelo doente, bem como as datas de administração, introdução da terapia e respectivas doses devem sempre ser meticulosamente coletados. A cronologia do uso da droga é de fundamental importância para a maioria das reações adversas medicamentosas. O tempo decorrido entre a introdução da droga e o início dos sintomas é de vital importância no diagnóstico da droga ofensora responsável pela reação adversa. A maioria das reações imunologicamente mediadas ocorre entre o 8º e o 21º dia do início do tratamento. Exceções clássicas são as vasculites ANCA+ induzidas por droga, que têm relatos do início do quadro após 13 anos da introdução do propiltiouracil, e a síndrome DRESS, na qual o tempo médio do surgimento

Tabela 1 Avaliação da imputabilidade causal de uma droga em uma reação adversa

Características clínicas: <ul style="list-style-type: none">• tipo da lesão elementar• distribuição e número das lesões• acometimento mucoso• sintomas e sinais associados: febre, prurido, icterícia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, acometimento de outras vísceras
Aspectos cronológicos: <ul style="list-style-type: none">• relacionar todas as drogas que o doente utiliza e a data em que as utilizou• data de início da erupção• intervalo de tempo entre a introdução de cada droga (ou reexposição) e início da erupção• comportamento na retirada da droga suspeita• resposta à reexposição (em situações que não envolvam risco ao agravo de saúde do doente, o que eticamente não é recomendável)• aplicação de critérios preestabelecidos de relação causal, como os critérios de Moore e Naranjo
Pesquisa na literatura: <ul style="list-style-type: none">• pesquisa em bases de acesso remoto (Pubmed/Medline: www.pubmed.com)• pesquisa no sítio eletrônico do Food and Drug Administration (FDA)• pesquisa em livros-texto especializados• dados coletados em bulas farmacêuticas• interações medicamentosas pesquisadas em bases de dados como o Epocrates ou o DrugDigest

dos sintomas varia entre 3 semanas e 3 meses após a introdução da droga, em particular os anticonvulsivantes aromáticos.

A droga suspeita sempre deve ser retirada o mais breve possível. Deve-se descontinuar todas as medicações não essenciais à vida do doente em questão.

Dados da evolução da reação adversa após a retirada da droga suspeita são muito importantes, uma vez que a maioria remite depois da retirada. No entanto, a avaliação é complexa, uma vez que drogas com meia-vida longa ou reações adversas que apresentam tendência a serem resistentes, tais como as erupções liquenoides e as fotossensibilidades, o lúpus eritematoso subagudo desencadeado por droga e ainda os pênfigos induzidos por droga, complicam esse tipo de avaliação.

A consulta a bases de dados como o Pubmed/ Medline é extremamente útil para saber se determinado padrão de reação adversa tegumentar já foi descrito com o fármaco suspeito. O paciente deve ser alertado de que ervas,

chás, colírios, supositórios, loções, cremes, pomadas, géis, aditivos, conservantes e corantes alimentares, drogas ilícitas, produtos “naturais” por vezes comercializados na internet e em estabelecimentos não correlatos à saúde podem constituir drogas ofensoras ao organismo (Tabela 2).

Outro método de atribuição causal a uma droga diante de uma reação adversa medicamentosa é a aplicação dos critérios de Moore.

O método para avaliar a relação entre uma possível reação adversa a medicamento e um dado medicamento suspeito, segundo Moore et al.

Tabela 2 Escala de probabilidade nas reações adversas às drogas de Naranjo

Devem ser respondidas as seguintes questões:	Sim	Não	Desconhecido	Escore
1. Há relatos prévios conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
2. Este evento adverso ocorreu depois que a droga foi administrada?	+2	-1	0	
3. A reação adversa melhorou após a droga ser retirada ou um antagonista específico foi utilizado?	+1	0	0	
4. A reação à droga reapareceu ao ser readministrada a droga?	+2	-1	0	
5. Há causas alternativas (além da droga em questão)?	-1	+2	0	
6. A reação ocorreu quando um placebo foi dado?	-1	+1	0	
7. A droga foi detectada no sangue (ou outros fluidos) em concentrações conhecidamente tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação foi mais grave quando a dose foi aumentada ou menos intensa quando a dose foi diminuída?	+1	0	0	
9. O paciente teve reação com a droga ou droga similar em qualquer exposição prévia?	+1	0	0	
10. O evento adverso foi confirmado por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
Total				

Os critérios de Naranjo classificam a probabilidade de que um evento adverso esteja relacionado à terapia medicamentosa com base em uma lista de perguntas ponderadas, que analisam fatores como a associação temporal entre a administração da droga e a ocorrência do evento, outras causas para o evento, os níveis da droga, o relacionamento entre a dose e a resposta, além da experiência anterior do paciente com a medicação. O evento adverso à droga é avaliado em categorias de probabilidade com pontuação total da seguinte forma: *relação definida entre droga e evento* se a pontuação total for de 9 ou mais; *relação provável* se pontuação de 5 a 8; *relação possível* se pontuação entre 1 e 4; e *relação duvidosa* se a pontuação for 0. Os critérios de Naranjo não levam em conta as interações medicamentosas. Drogas são avaliadas individualmente para causalidade, e os pontos são deduzidos se um outro fator pode ter resultado no evento adverso, enfraquecendo assim a associação causal.

(1985), pode ser sintetizado em três tabelas (Tabelas 3 a 5), as quais se referem à atribuição cronológica (C) (Tabela 3) e à atribuição semiológica (S) (Tabela 4), que conduzem a uma tabela de decisão final denominada atribuição intrínseca (I) (Tabela 5).

Tabela 3 Atribuição cronológica

Retirada da droga	Exposição à droga muito sugestiva			Exposição à droga compatível			Exposição à droga incompatível
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Sugestiva*	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Inconclusiva§	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Não sugestiva#	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

*A regressão do evento parece estar ligada à retirada da droga.
§A regressão do evento parece espontânea ou induzida por tratamento não específico, reconhecidamente efetivo, ou evolução desconhecida ou também tempo de seguimento curto ou ainda lesão irreversível (ou droga não retirada).
#Não houve regressão do evento considerado reversível (ou regressão completa sem a retirada da droga).
R+: reexposição positiva; R-: reexposição negativa; R0: reexposição não realizada.
C3: cronologia sugestiva; C2: cronologia possível; C1: cronologia duvidosa; C0: cronologia incompatível.

Tabela 4 Atribuição semiológica

Explicação alternativa de causa (não relacionada à droga)	Semiologia sugestiva da droga sendo avaliada (e/ou fator favorecedor muito sugestivo)			Outros casos		
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Nenhuma (após pesquisa)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possível ou presente	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L: teste laboratorial possível e realizável; L+: teste positivo; L-: teste negativo; L0: teste não realizado ou inexistente; S3: semiologia sugestiva; S2: semiologia possível; S1: semiologia duvidosa.

Tabela 5 Atribuição intrínseca

Cronologia	Semiologia (S1)	Semiologia (S2)	Semiologia (S3)
C0	10	10	10
C1	11	11	12
C2	11	12	13
C3	13	13	14

Referência bibliográfica

1. Moore N, Paux G, Begald B, Biour M, Loupi E, Boismare F, Royer RJ. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. Lancet. 1985;9(8463):1056-8.

Padrões histopatológicos nas reações adversas a drogas (farmacodermias)

Neusa Yuriko Sakai Valente

As farmacodermias são frequentes na prática dos dermatologistas. Nos laudos de dermatopatologia, temos preferência pela denominação “farmacodermia” e não “reação cutânea adversa a drogas”, pois os leigos confundem os termos, “drogas *lato sensu*” e “drogas ilícitas”.

Em casos suspeitos de farmacodermia, o exame histopatológico pode resultar em quatro situações:

1. Confirmação indubitável de farmacodermia.
2. Exclusão de farmacodermia.
3. O quadro histopatológico é de afecção bem definida, porém os fármacos são apenas um dos agentes etiológicos.
4. O quadro histopatológico não é de afecção bem definida, não sendo possível excluir farmacodermia.

A situação 1 é pouco frequente, correspondendo geralmente aos casos em que o fármaco é identificado depositado no tecido, como na argiria (Ag), na crisíase (Au), na hidrargiria (Hg) e na hipercromia pela clofazimina, entre outras. Raros são os casos em que as alterações histopatológicas são até o momento atribuídas somente a drogas, como as fibras elásticas com herniações na superfície, fazendo-as se assemelharem ao arbusto da amora silvestre, como resultado do uso da d-penicilamina.

Na situação 2, é excluída a possibilidade de farmacodermia, pela identificação de outro agente etiológico no tecido, por exemplo em caso suspeito de síndrome de Sweet e reação de tipo 2, Sweet-símile da hanseníase multibacilar, ambas condições em que se observa infiltrado neutrofílico difuso na

derme, mas na reação de tipo 2 observam-se bacilos álcool-ácido-resistentes à coloração de Ziehl-Neelsen ou variantes. Um outro exemplo são os casos de lesões pustulosas-vegetantes-verrucosas suspeitas de halogenoderma, em que a histopatologia demonstra tratar-se de paracoccidioidomicose.

Na situação 3, a histopatologia revela, por exemplo, quadros de eritema polimorfo, urticária, vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos e outros, em que fármacos são frequentemente os agentes etiológicos, porém não os únicos.

Na situação 4, sabendo que os fármacos podem causar grande variedade de quadros histopatológicos,¹⁻⁴ iguais ou imitando praticamente quase todas as afecções dermatológicas, acreditamos que diante de achados não atribuíveis a outros agentes etiológicos, não seja possível afastar com segurança uma farmacodermia.

Achados histopatológicos que devem fazer pensar em farmacodermia

Devemos pensar na possibilidade de farmacodermia, além da ocorrência dos padrões histopatológicos definidos relacionados aos fármacos, também na presença de eosinófilos, de queratinócitos apoptóticos, na concomitância de padrões histopatológicos distintos no mesmo corte histológico¹ (Figura 1) e na falta de concordância entre os achados clínicos e os histopatológicos. É importante também ressaltar que a presença de eosinófilos em uma farmacodermia nem sempre implica em mecanismo alérgico, tendo sido vistos em grande quantidade em reação tóxica aguda mucocutânea pelo metotrexate⁵.

Abordaremos a seguir os padrões histopatológicos mais frequentes de farmacodermias, as drogas imputadas e os achados que supostamente as distinguem da afecção idiopática. Estes, quando presentes, são sutis, e a nosso ver, quando não observados, não devem levar à exclusão definitiva de farmacodermia, principalmente quando se trata de formas graves.

Padrões histopatológicos das farmacodermias

Perivascular linfocitária espongiforme

Podem se apresentar como quadros semelhantes à pitiríase rósea, a erupções a drogas fotossensíveis e ao eczema numular-símile.

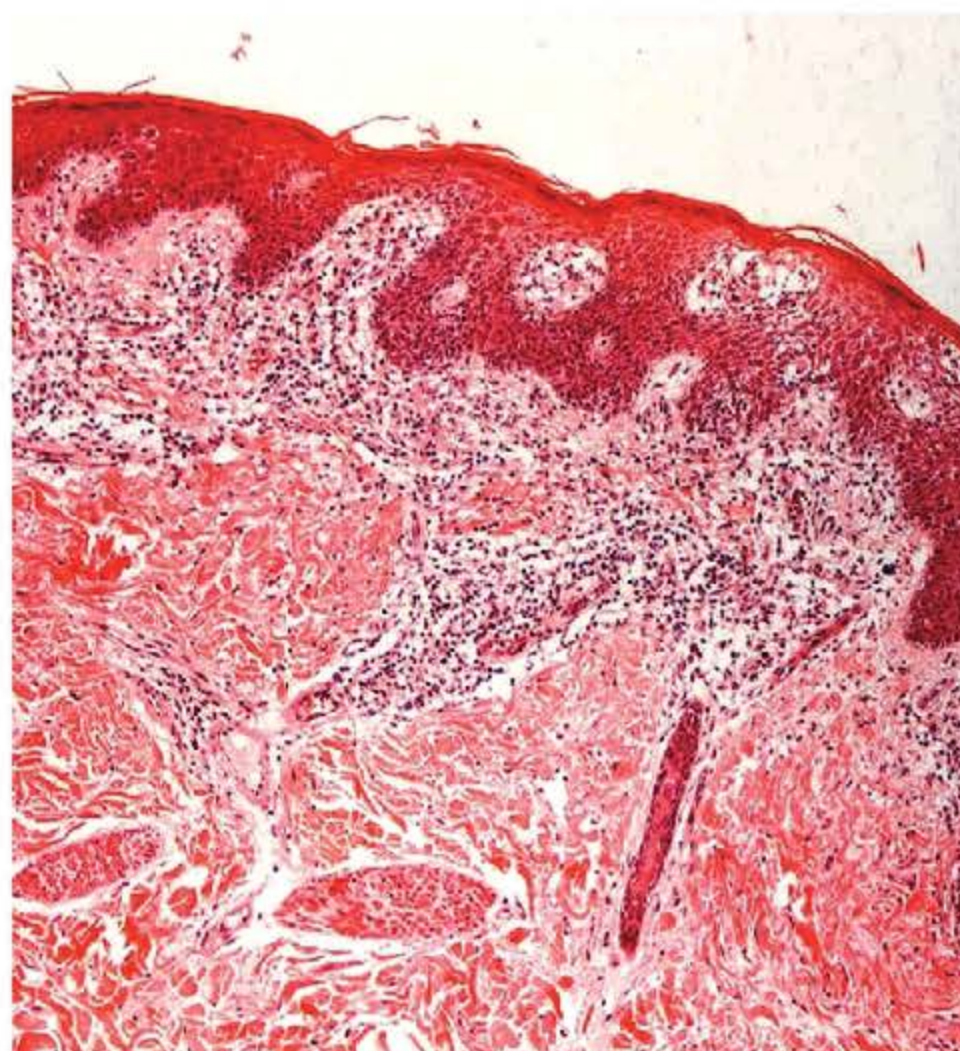


Figura 1 Dermatite psoriasiforme e liquenoide com foco espongíotico. A coexistência de vários padrões no mesmo corte histológico sugere farmacodermia.

Tabela 1 Algoritmo histopatológico das farmacodermias

1. Perivascular
 - 1a. Linfocitária
 - 1a.a. **Espongíotica** (processos eczematosos, pitíriase rósea-símile); com atipia e epidermotropismo linfocitário: pseudolinfoma T
 - 1a.b. **Psoriasiforme**: erupção medicamentosa psoriasiforme
 - 1a.c. **Dermatite de interface vacuolar**: exantemas máculo-papulares (morbiliforme), eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson – necrólise epidérmica tóxica (NET), eritrodisestesia, erupção medicamentosa fixa, lúpus eritematoso-símile, dermatomiosite-símile
 - 1b. **Mista**: urticária, reação urticariforme
2. Liquenoides
 - 2a. **Linfocitária**: erupção liquenoide por droga
3. Nodular e difuso
 - 3a. **Linfocitária**: pseudolinfoma
 - 3b. **Neutrófilico**: síndrome de Sweet
 - 3c. **Histiocitário**: dermatite intersticial granulomatosa
4. Paniculites
 - 4a. **Linfocitária**: eritema nodoso crônico
 - 4b. **Neutrófilica**: eritema nodoso agudo, paniculite da síndrome de Sweet, injeção local de medicamentos

continua

Tabela 1 Algoritmo histopatológico das farmacodermias (Continuação)

5. Vesicobolhosas
5a. Intraepidérmica
5a.a. Acantolíticas: pênfigos vulgar e foliáceo induzidos por fármaco
5a.b. Intraepidérmica pustulosa: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)
5b. Subepidérmicas
5b.a. Neutrofílica: dermatose bolhosa por IgA-símile
5b.b. Eosinofílica: penfigoide bolhoso-símile
5b.c. Paucinflamatória: porfiria cutânea tarda
6. Vasculite
7. Foliculite e perifoliculite
7a. Foliculite neutrofílica: erupção acneiforme
7b. Foliculite pustular eosinofílica
8. Fibrosante
8a. Esclerodermoide
9. Hiperchromias

A histopatologia varia se o quadro é mais agudo ou subagudo. Na fase aguda, a camada córnea pode estar normal, pode haver acantose discreta, espongiose intensa com vesiculação, associada ou não à balonização e degeneração reticular da epiderme. Na derme há extravasamento de hemácias e infiltrado linfo-histiocitário perivascular, de moderado a intenso, com ou sem eosinófilos. Na fase subaguda observam-se paraqueratose, escamo-crosta, acantose mais intensa, por vezes psoriasiforme, espongiose e infiltrado inflamatório dérmico mais leves. Nas reações fotoalérgicas e fototóxicas, o infiltrado pode ser também profundo, com eosinófilos nas primeiras, e neutrófilos nas fototóxicas, que também exibem necrose de queratinócitos. Na reação pitiríase rósea-símile por droga, podem haver eosinófilos^{1,2,6-8} (Figura 2).

Fármacos associados ao padrão pitiríase rósea-símile: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), metronidazol, griseofulvina, isotretinoína, penicilamina, levamisol, bismuto, sais de ouro, barbitúricos, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), clonidina, aspirina, betabloqueadores e omeprazol^{1,2,9-11}.

Fármacos associados à fototoxicidade: AINH, quinolona, tetraciclina, sulfas, amiodarona, fenotiazínicos, psoralênicos tópicos e sistêmicos².

Fármacos associados à fotoalergia: fragrâncias, 6-metil-cumarínico, fenotiazínicos, clorpromazina, sulfas, AINH^{1,4}.

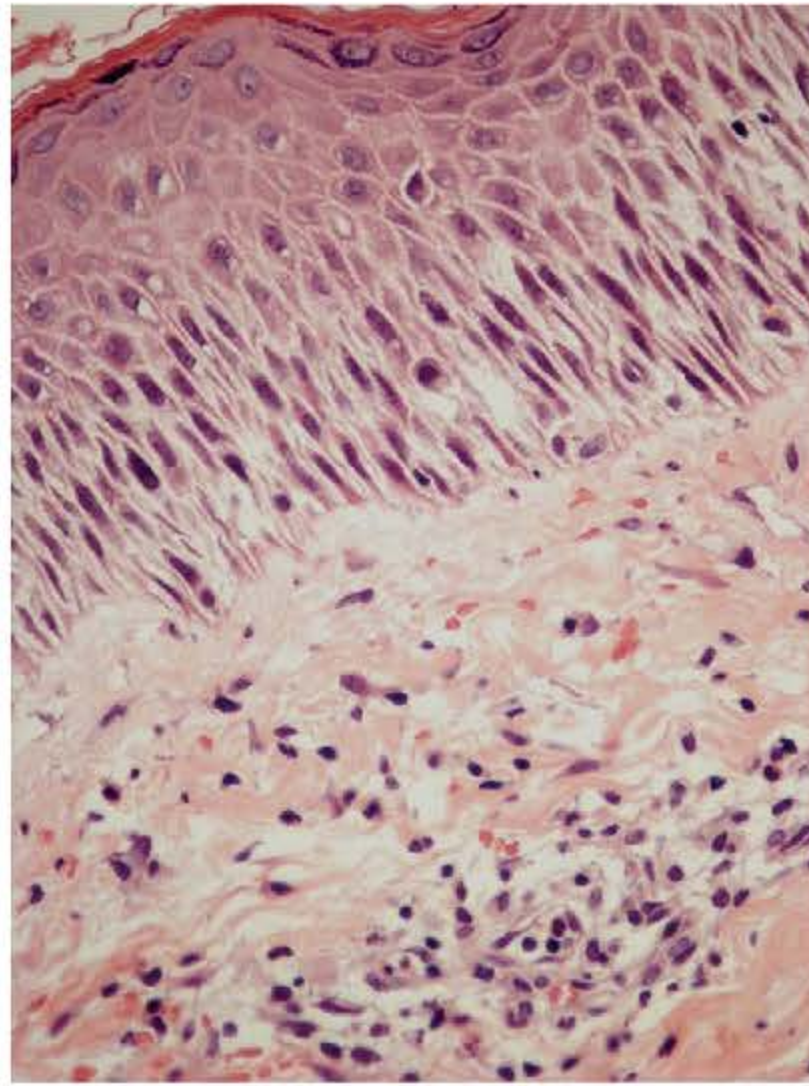


Figura 2 Dermatite espongíotica por anti-inflamatório não hormonal pitiríase rósea-símile: epiderme com acantose e espongiose leves. Derme com discreto infiltrado linfo-histiocítico perivascular e hemácias extravasadas.

Perivascular linfocitária psoriasiforme

Apresentam-se com quadro semelhante ao da psoríase, por vezes indistinguível, exibindo paraqueratose com abscessos intracórneos, hipogranulose/agranulose, acantose regular (Figuras 3 e 4).

Na atualidade, como diagnose diferencial clínica e histopatológica, os quadros psoriasiformes desencadeados pelo uso de imunobiológicos antifator de necrose tumoral-alfa devem ser sempre considerados. Na histopatologia dessas lesões são vistos quadros semelhantes aos da psoríase em gotas, em placas e até pustulosas, por vezes com a presença de eosinófilos e plasmócitos. Também é relatado caso de psoríase induzida por G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) usado para tratar leucopenia pós-quimioterapia de câncer de pulmão, por exemplo, exibindo histopatologia característica de psoríase, com pústula espongiforme e microabscesso de Munro.

Fármacos associados a esse padrão: anti-TNF, G-CSF, interferon alfa, ecstasy e metformina^{1,2,12-17}.

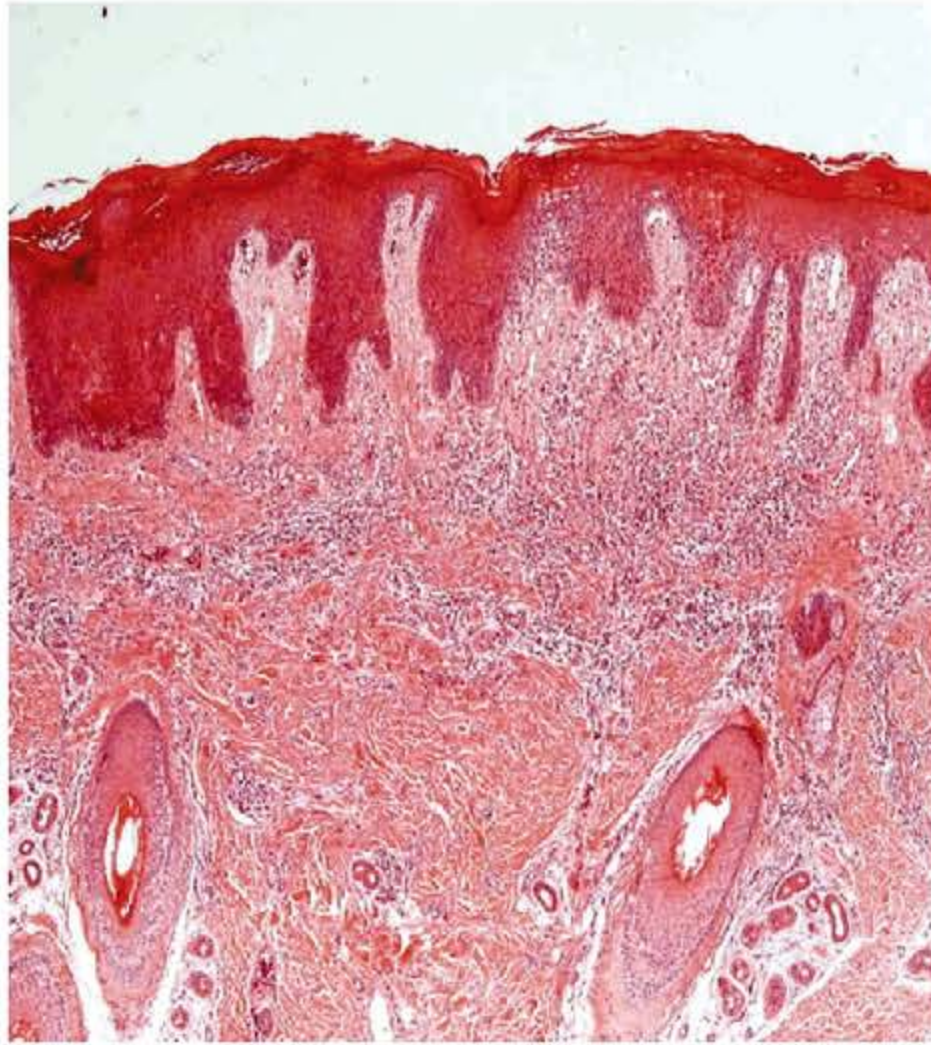


Figura 3 Dermatite psoriasiforme por betabloqueador: hiperplasia psoriasiforme sem atrofia suprapapilar.

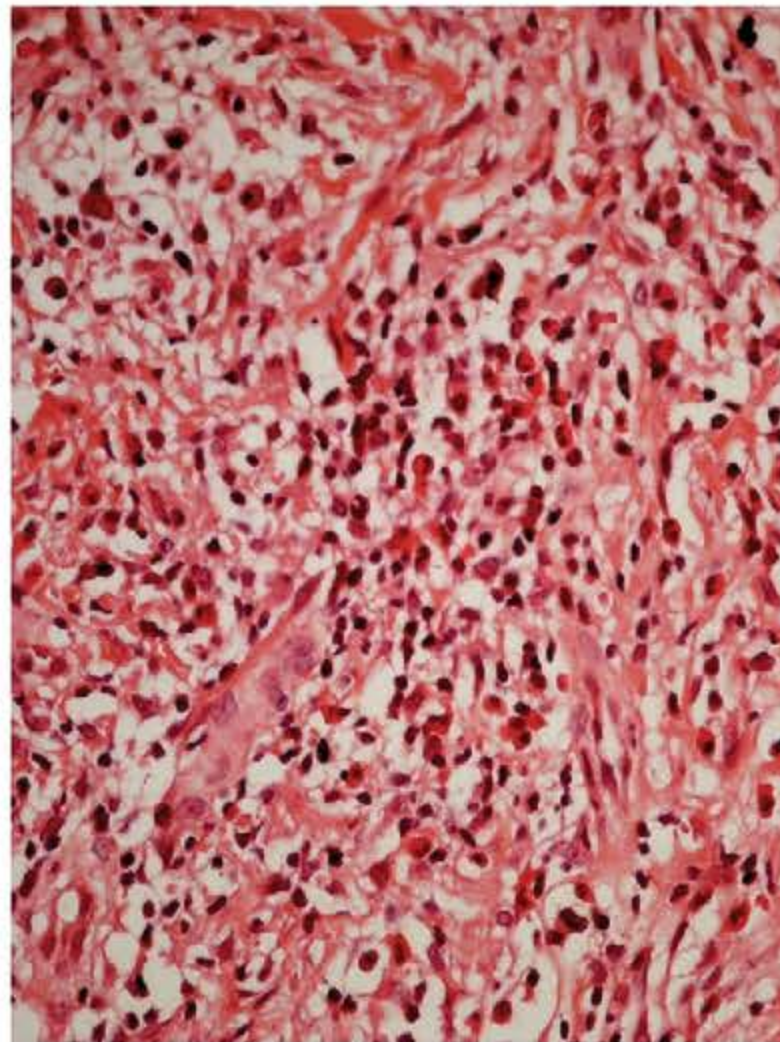


Figura 4 Dermatite psoriasiforme por betabloqueador: detalhe da presença de numerosos eosinófilos na derme.

Dermatite de interface vacuolar

Neste padrão, o achado definidor é a degeneração vacuolar de células basais. É subdividido, de acordo com a distribuição do infiltrado inflamatório, que é predominantemente linfocitário, em: 1) dermatite de interface vacuolar (infiltrado perivascular); e 2) dermatite de interface liquenoide (infiltrado em faixa tocando a epiderme). A dermatite de interface vacuolar é o substrato da farmacodermia de tipo exantema máculo-papular (morbiliforme), que é a de ocorrência mais frequente (mais de 90%)^{1,2,6}.

Exantema máculo-papular (morbiliforme)

Na histopatologia, a epiderme exhibe degeneração vacuolar de células basais, apoptose de queratinócitos, principalmente basais, em número variável, podendo haver espongiose leve. Na derme superior há discreto infiltrado inflamatório linfo-histiocítico perivascular sem ou com eosinófilos, edema e frequente extravasamento de hemácias na derme papilar (Figura 5). Pelo padrão e por se tratar de quadro agudo, a camada córnea está conservada¹⁻⁴.

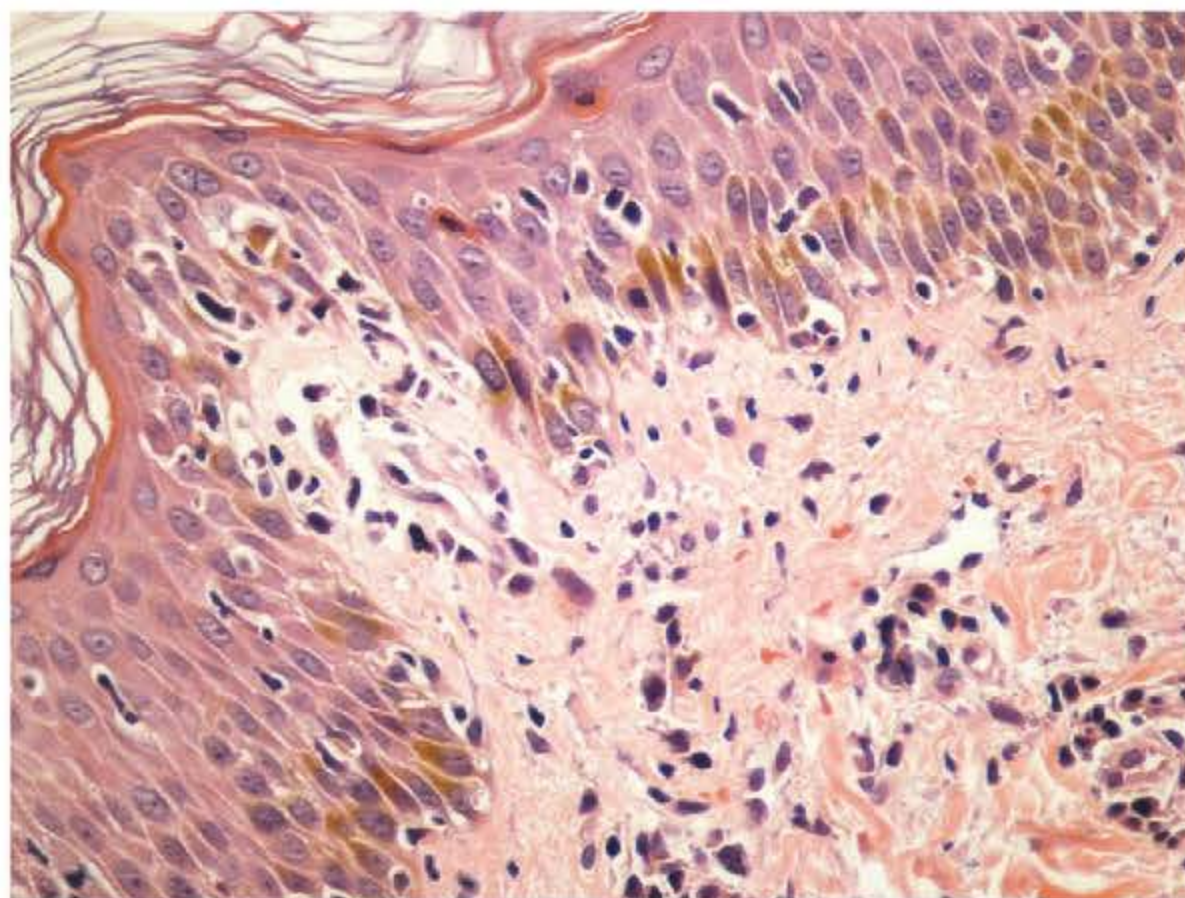


Figura 5 Farmacodermia de tipo exantema morbiliforme por amoxicilina: epiderme com alguns queratinócitos apoptóticos, exocitose linfocitária, leve espongiose e degeneração vacuolar de células basais. Derme com escasso infiltrado linfo-histiocítico perivascular e extravasamento de hemácias.

Diagnose diferencial histopatológica: Deve ser feita principalmente com os exantemas infecciosos que diferem da farmacodermia apenas pela ocorrência, nem sempre presente, dos eosinófilos na segunda.

Fármacos associados a este padrão: antimicrobianos, barbituratos, AINS, hipoglicemiantes orais, diuréticos tiazídicos, benzodiazepínicos, allopurinol, quinidina, captopril, lítio, ouro e carbamazepina^{1,2,4}.

Eritema polimorfo – síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) – necrólise epidérmica tóxica (NET)

Os achados são semelhantes aos do exantema máculo-papular, diferenciando por não haver eosinófilos e pelo número de queratinócitos apoptóticos ser bem maior nestas três afecções (Figura 6), chegando a comprometer toda a epiderme, podendo evoluir para bolha subepidérmica e às vezes intraepidérmica por balonização (edema intracelular), seguida de degeneração reticular.

Na NET, o infiltrado inflamatório é escasso ou ausente, e mais intenso no eritema polimorfo (Figura 7).

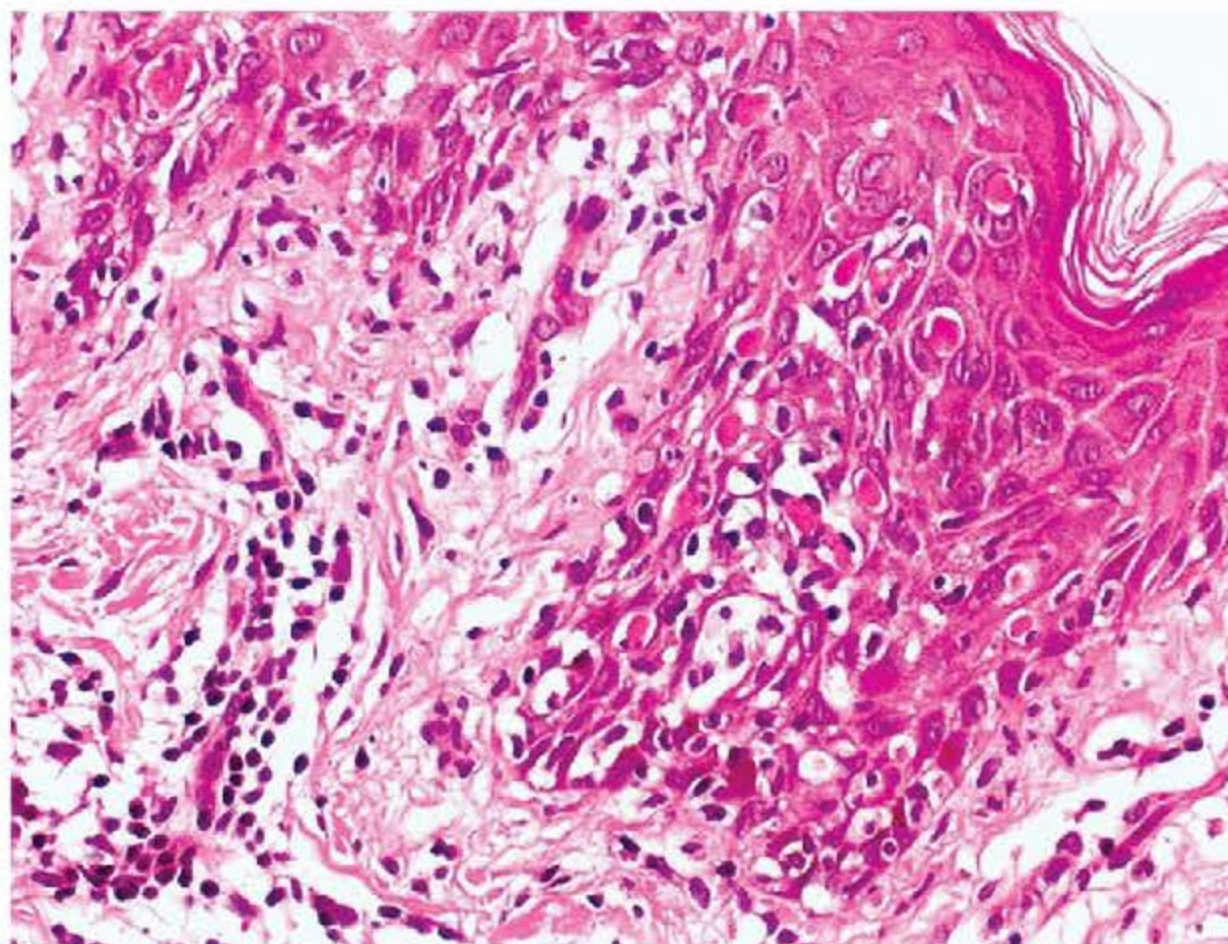


Figura 6 Eritema polimorfo por sulfametoxazol-trimetoprim: epiderme com numerosos queratinócitos apoptóticos, exocitose linfocitária, leve espongiase e degeneração vacuolar de células basais. Derme com escasso infiltrado linfo-histiocítico perivascular.

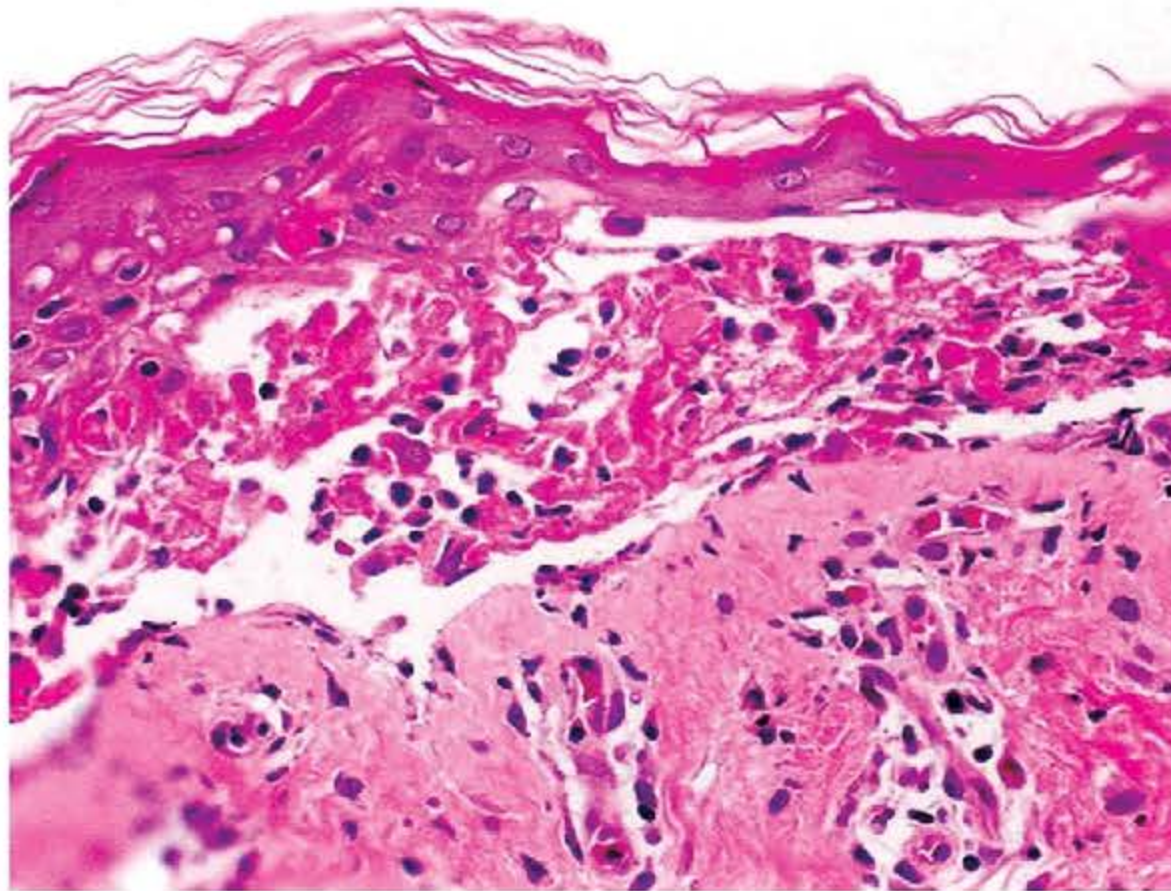


Figura 7 Necrólise epidérmica tóxica por fenobarbital: epiderme com intensa apoptose de queratinócitos, levando a descolamento da derme com escasso infiltrado inflamatório linfo-histiocítico perivascular.

A diferença entre a SSJ e a NET é clínica, havendo comprometimento de mais que 30% da superfície corporal na NET. Nos quadros de eritema polimorfo, SSJ e NET causados por fármacos, pode ser visto comprometimento necrótico do acrossiríngeo e menos frequentemente das porções proximais da glândula sudorípara écrina^{1,2,4,18}.

- ◆ Diagnose diferencial histopatológica: nos quadros de eritema polimorfo, SSJ e NET iniciais, o número de queratinócitos necróticos pode ser ainda pequeno, gerando confusão com o exantema máculo-papular, que pode ser diferenciado muitas vezes na clínica, pela ausência de comprometimento das mucosas. Na eritrodisestesia palmoplantar e na reação cutânea mão-pé, associadas à quimioterapia antineoplásica, a histopatologia é parecida, devendo ser distinguida pelos achados clínicos^{19,20}.
- ◆ Fármacos associados à síndrome de SSJ e NET: barbitúricos, carbamazepina sulfonamida, hidantoína, tetraciclina e derivados, antibióticos, antiespasmódicos, anti-inflamatórios não esteroides da família oxicam, allopurinol, inibidores da bomba de prótons (lansoprazol e omeprazol)^{1,2,4,21}.

Erupção medicamentosa fixa (eritema pigmentar fixo)

É preferível a denominação “erupção medicamentosa fixa”, já que ela comumente, mas nem sempre (pseudoefedrina)²², leva à hiperpigmentação da pele, como implica o nome eritema pigmentar fixo. É essencialmente uma farmacodermia apresentando características histológicas muito parecidas com as do eritema polimorfo. Alguns consideram ambas as afecções indistinguíveis entre si, enquanto outros citam como diferenças: na erupção fixa o infiltrado inflamatório dérmico seria mais profundo e exibiria eosinófilos e neutrófilos, comumente ausentes no eritema polimorfo. Quando o quadro é de repetição, pode-se observar, ainda na fase aguda, presença de melanófagos do surto anterior. Na fase pigmentar, o quadro é inespecífico, exibindo melanófagos na derme papilar (Figura 8), sendo indistinguível de outros quadros residuais, como os resultantes do líquen plano e da dermatose cinzenta, entre outras^{1,2,4}.

- ◆ Fármacos associados a este padrão: sulfametoxazol-trimetoprim, tetraciclina, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), pseudoefedrina, sedativos, cefalosporínicos, clindamicina, dapsona, penicilina, paclita-

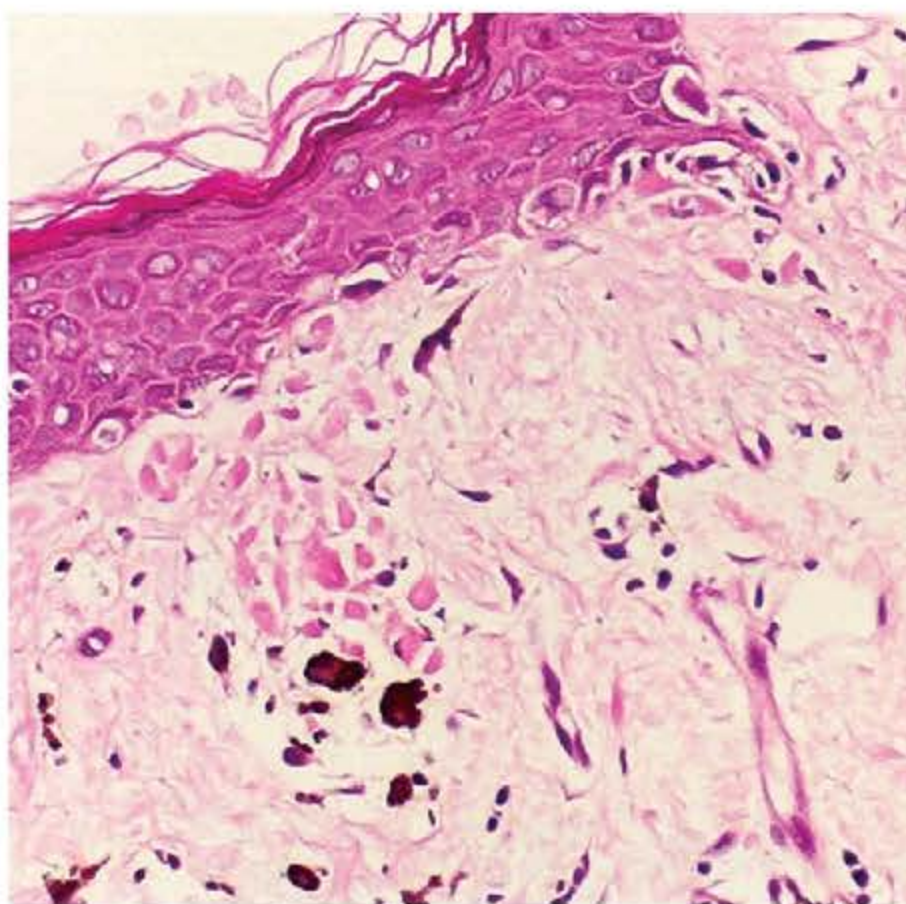


Figura 8 Eritema pigmentar fixo por dipirona: final de fase inflamatória mostrando queratinócitos apoptóticos na camada basal e na derme superior junto a melanófagos. Aspecto semelhante pode ser visto em lesões de líquen plano em involução.

xel, fenolftaleína, aditivos de alimentos, excipientes farmacêuticos, tartrazina, corante verde, metamizol, paracetamol, ácido acetilsalicílico, ácido mefenâmico^{1,2,4,22-25}.

Lúpus eritematoso

Drogas podem desencadear o lúpus eritematoso (LE) ou agravá-lo. Devem ser sempre pesquisadas em casos novos ou na exacerbação do LE, pois cerca de 20% dos casos novos de LE subagudo são causados ou agravados por drogas. O lúpus desencadeado por droga é geralmente de acometimento sistêmico, podendo ser do tipo subagudo com lesões em áreas fotoexpostas e o marcador sorológico é o anticorpo anti-Ro/SS-A, que algumas vezes é positivo também para anti-histona²⁶. No LE sistêmico medicamentoso há serosite e artrite ou artralgia, sendo rara a presença de lesões cutâneas específicas, havendo positividade de anticorpos anti-histona e negatividade para Ro/SS-A. As drogas desencadeadoras do LE subagudo são geralmente distintas das do LE sistêmico, com exceção dos agentes antagonistas do fator de necrose tumoral, que podem causar as duas. Histologicamente e na IFD, as lesões, seja na apresentação subaguda, sistêmica ou mais raramente discoides, são indistinguíveis das que ocorrem sem associação com drogas, apresentando-se como dermatite de interface vacuolar ou liquenoide, com ou sem hiperqueratose e rolhas córneas, podendo haver atrofia da epiderme. Na derme é visto infiltrado inflamatório linfo-histiocítico de densidade variável, perivascular, perifolicular e periécrino, podendo ocorrer mucinose intersticial na derme reticular. Eosinófilos podem ser vistos ou não, no LE induzido por drogas^{1,2,26-28}.

- ◆ Drogas associadas a este padrão: muitas dessas drogas são metabolizadas por acetilação, como hidralazina e procainamida, hidroclorotiazida, quinidina, metil-DOPA, penicilamina, propiltiouracil, conjugados estrogênicos, hidrocloreto de gemcitabina, clorpromazina, minociclina, carbamazepina^{1,2,26-28}.

Dermatomiosite-símile

Apresentam-se com lesões cutâneas semelhantes às da dermatomiosite, porém sem miosite. São relatadas histologicamente como dermatites

de interface liquenoide, por vezes com hiperortoqueratose, focos de hipergranulose, queratinócitos necróticos na camada espinhosa e degeneração vacuolar de células basais (Figura 9).

A membrana basal da epiderme pode estar espessada ao PAS (Figura 10). Alguns desses quadros foram provavelmente relatados como reações liquenoides à hidroxiureia²⁹⁻³¹.

Perivascular mista

Urticária

Neste padrão, a epiderme está preservada, havendo somente alterações dérmicas: infiltrado inflamatório leve perivascular e intersticial, misto, com linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos, além de edema (Figuras 11 e 12).

Pode ocorrer também nos locais de injeções dos medicamentos, como a insulina concomitantemente com hipersensibilidade aos antibióticos betalactâmicos³². Nos casos de angioedema, na histologia se observa edema mais intenso e mais profundo. Achados que sugerem etiologia por fármaco: infiltrado mais profundo e predomínio de neutrófilos^{1,2,33}.

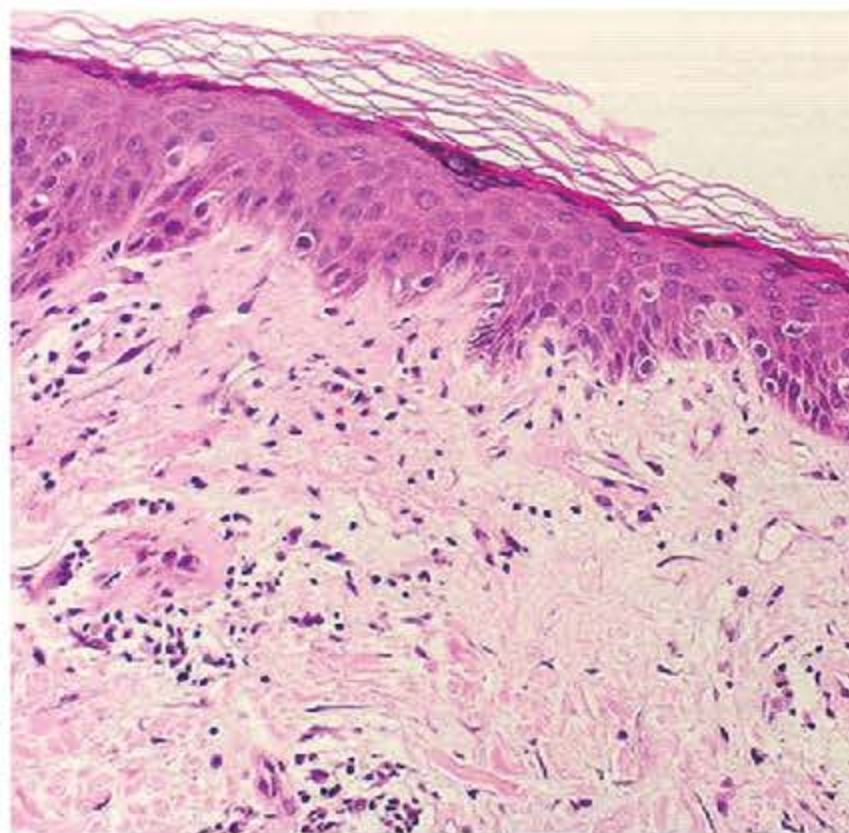


Figura 9 Dermatomiosite-símile induzida por hidroxiureia: epiderme com discreta degeneração vacuolar de células basais e poucos queratinócitos apoptóticos. Derme com leve Infiltrado linfo-histiocítico perivascular e ectasias vasculares.

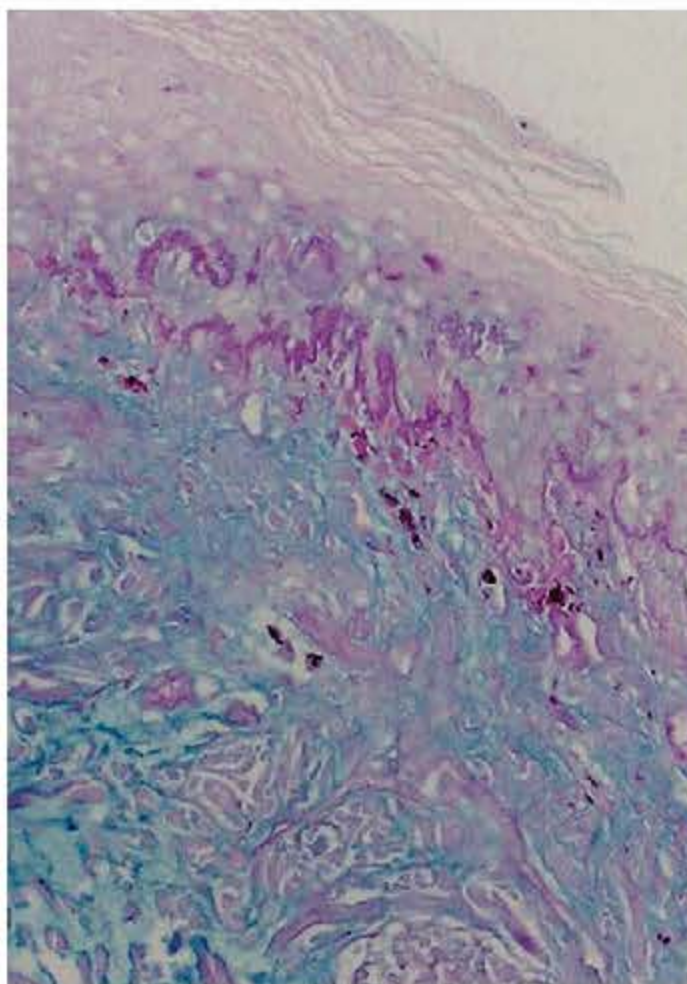


Figura 10 Dermatomiosite-símile induzida por hidroxiureia. *Alcian blue* com PAS: espessamento da membrana basal da epiderme e mucinose intersticial na derme reticular.

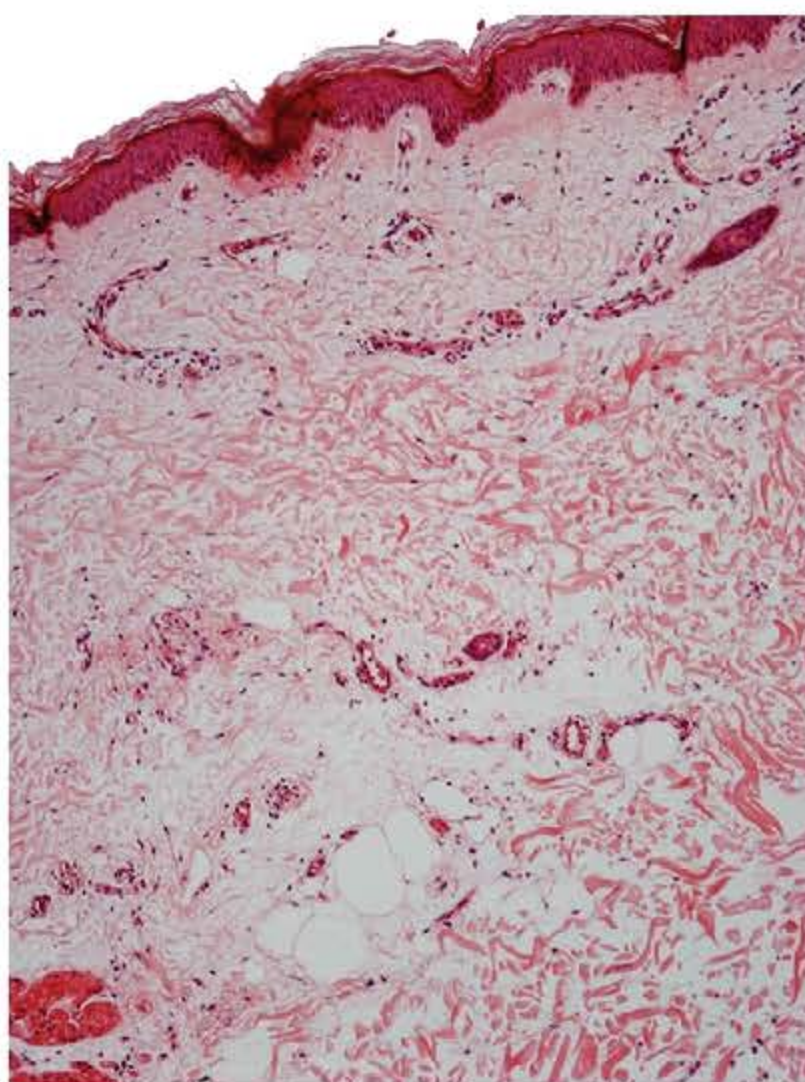


Figura 11 Urticária: simulando pele normal, porém pode-se notar edema em toda a derme dissociando fibras colágenas.

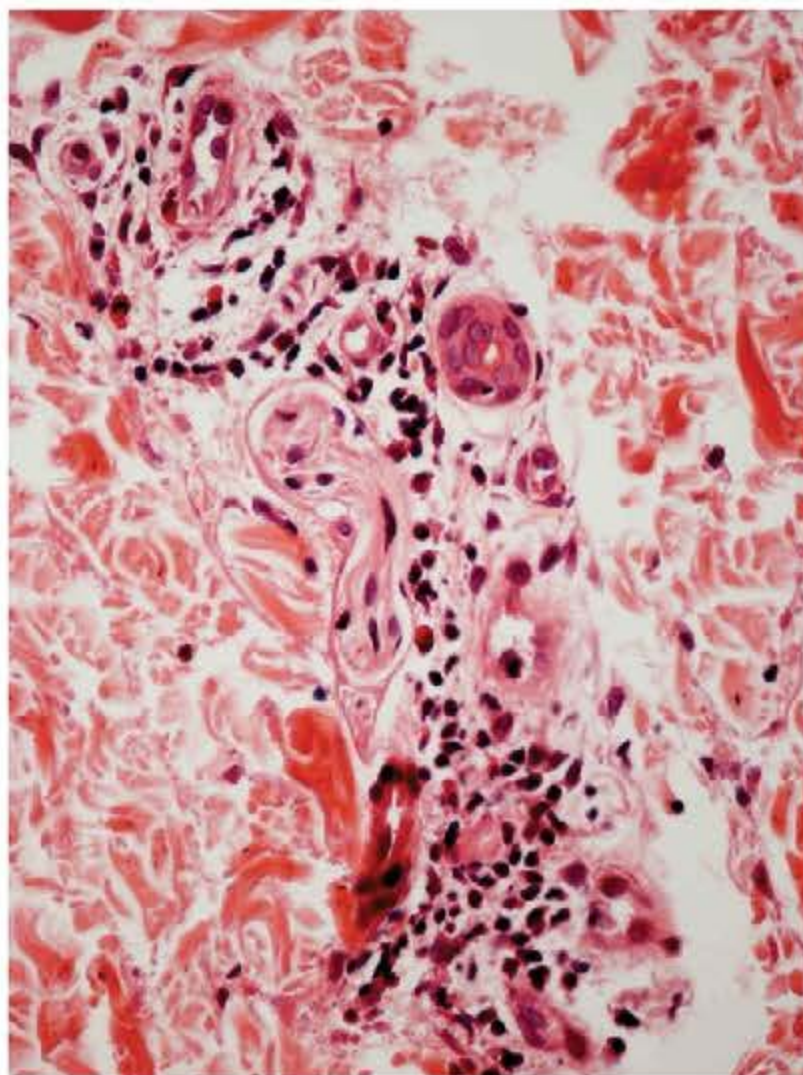


Figura 12 Urticária: infiltrado dérmico escasso, misto, com alguns eosinófilos.

- ◆ Diagnóstico diferencial: deve ser feita principalmente com a vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, onde ocorre necrose fibrinoide de paredes vasculares, extravasamento de hemácias e leucocitoclasia. Nos quadros de exantemas máculo-papulares por fármacos, a alteração vacuolar da interface e a espongiose podem ser sutis e serem confundidas com a urticária.
- ◆ Fármacos associados a este padrão: penicilina e cefalosporina (70% dos pacientes que recebem estes antibióticos têm urticária – Apter et al.), insulina (rara), sulfonamida, tetraciclina, adalimumab, infliximab, cetirizina, levocetirizina, hidroxizina^{1,2,4,32-34}.

Liquenoide linfocitária

Erupção liquenoide por fármaco

Há paraqueratose, hipogranulose, atrofia da epiderme, degeneração vacuolar de células basais e apoptose de queratinócitos. Na derme há infiltrado liquenoide com linfócitos, histiócitos, eosinófilos e plasmócitos que pode

se estender à derme média. Pode ser o substrato histopatológico da DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (Figuras 13 e 14).

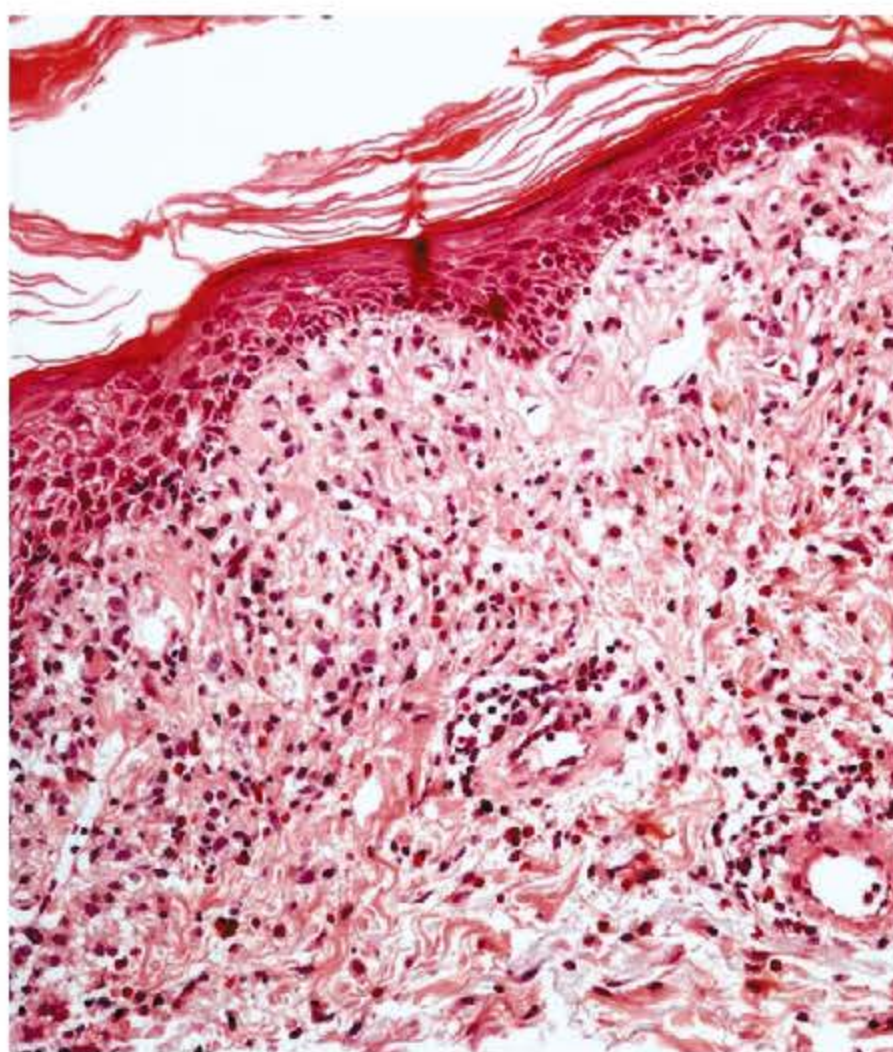


Figura 13 Síndrome DRESS por fenobarbital: dermatite de interface liquenoide.

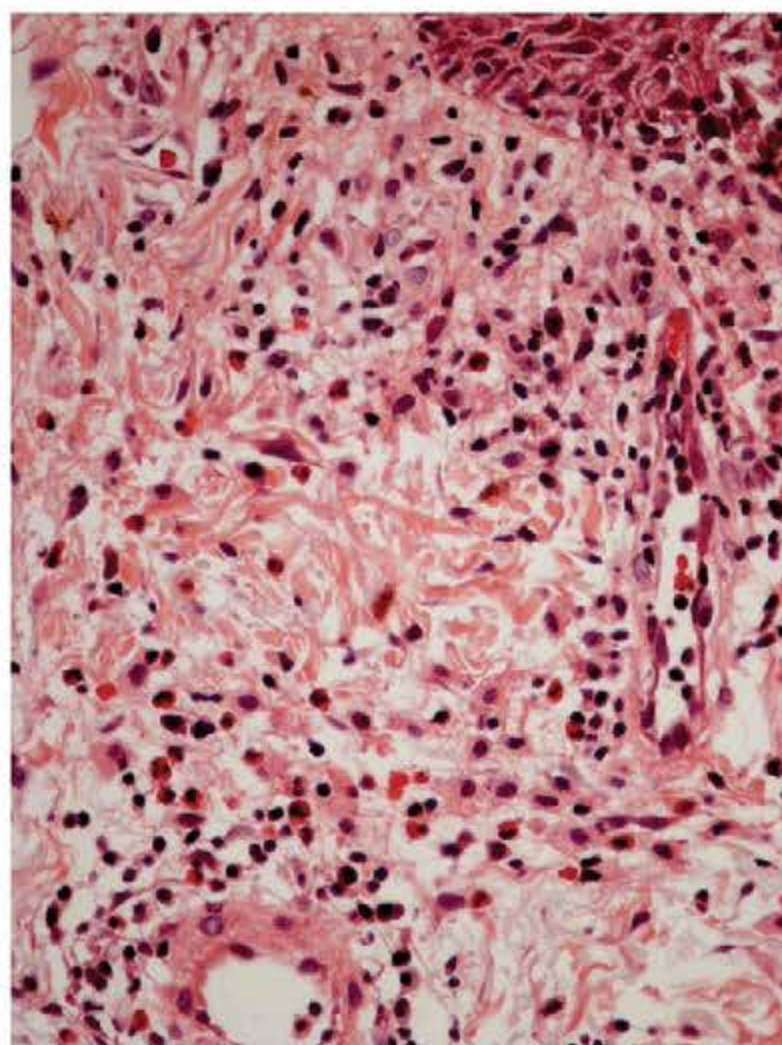


Figura 14 Síndrome DRESS por fenobarbital: detalhe do infiltrado inflamatório misto com eosinófilos.

- ◆ Diagnóstico diferencial: no líquen plano, há hiperortoqueratose, focos de hipergranulose e usualmente acantose, ao invés de paraqueratose, hipogranulose e atrofia da epiderme. No líquen plano atrófico pode haver atrofia da epiderme, porém outros elementos do líquen plano estarão presentes. No infiltrado dérmico do líquen plano há linfócitos e histiócitos, mas não eosinófilos e plasmócitos^{1,2,31,35}.
- ◆ Fármacos associados a este padrão: betabloqueadores, tiazídicos, captopril, metil-DOPA, hipoglicemiantes orais, anti-inflamatórios não esteroides, quinidina, ouro, metotrexate, hidroxiureia^{1,2,5,31}.

Púrpura pigmentosa crônica (PPC)

Ocorre de forma idiopática e causada por fármacos. Na histopatologia, observam-se epiderme de espessura normal, atrófica ou levemente acantótica, camada córnea conservada ou com focos de paraqueratose, espongiose variável e degeneração vacuolar de células basais. A derme superior exhibe infiltrado inflamatório linfo-histiocítico frequentemente liquenóide, outras vezes perivascular, com extravasamento de hemácias que podem ascender para a epiderme (Figuras 15 e 16).

Podem ser observados depósitos de hemossiderina extracelulares ou em siderófagos, mais ressaltados à coloração de Perls. Nas fases iniciais há edema leve na derme papilar e, mais tardiamente, fibrose. Acompanhando a variação clínica das PPC, a histologia na forma eczematoide exhibe maior espongiose e paraqueratose, enquanto na de Schamberg há pouco processo inflamatório e mais hemossiderose na derme. Além disso, nas PPC o infiltrado pode ser granulomatoso. As formas idiopáticas e as causadas por fármacos são indistinguíveis histologicamente^{1,2,36,37}.

- ◆ Diagnóstico diferencial: devem ser distinguidas de outras dermatoses segundo o padrão histopatológico. Nas formas liquenoides devem ser diferenciadas do líquen plano com extravasamento de hemácias, como pode ocorrer nas lesões dos membros inferiores. Porém, diferentemente da PPC, haverá hiperortoqueratose, focos de hipergranulose e por vezes acantose mais importante, além do infiltrado dérmico ser usualmente mais denso na lesão ativa do líquen plano.

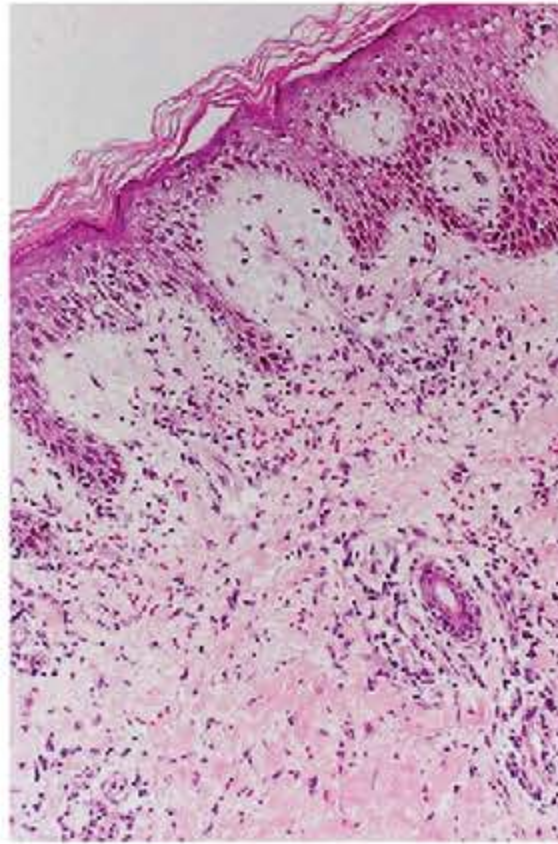


Figura 15 Púrpura pigmentosa crônica: epiderme com espongiose, exocitose linfocitária e focos de degeneração vacuolar de células basais. Derme superior mostrando infiltrado linfo-histiocítico perivascular, extravasamento de hemácias e papilas hialinizadas.

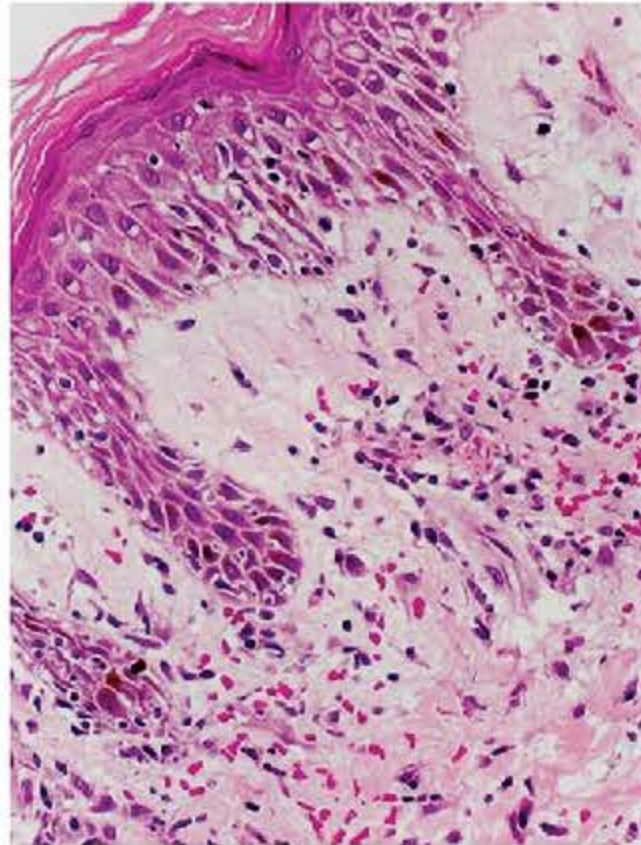


Figura 16 Púrpura pigmentosa crônica: detalhe demonstrando numerosas hemácias extravasadas.

- ♦ Fármacos associados a este padrão: bufexamac, AINS, glipizida, acetaminofen, ampicilina, IFN alfa, 5-fluoruracil tópico, vitamina B1, diuréticos, clordiazepóxido, medroxiprogesterona, benzafibrato, pseudoefedrina^{1,2,36-38}.

Nodular e difusa linfocitária

Pseudolinfoma por drogas

As reações pseudolinfomatosas por drogas são algumas vezes indistinguíveis clínica e histologicamente dos linfomas, sendo a diagnose definitiva obtida apenas pelo desaparecimento do quadro após suspensão do fármaco. Outras vezes, histologicamente simulam linfoma, mas a clínica sugere farmacodermia (exantemas, eritrodermia, erupções liquenoides).

Pseudolinfoma T

Simulam histologicamente micose fungoide (MF), exibindo epidermotropismo de linfócitos atípicos (aumentados de tamanho e com irregularidade de contornos), por vezes distinguidos da MF, por espongiose mais intensa, presença de degeneração vacuolar de células basais e linfócitos em todos os níveis da epiderme, enquanto na MF os linfócitos tendem a se alinhar na camada basal, isolados ou aglomerados (microabscesso de Pautrier), sendo de tamanho maior quando comparado aos da derme, nas fases mais iniciais do linfoma, onde os linfócitos da epiderme são neoplásicos e os da derme, reacionais. Em estudo de casos de eritrodermia,³⁹ os achados histopatológicos específicos de linfomas cutâneos de células T (LCCT) foram densidade moderada ou alta do infiltrado linfocitário, atipia dos linfócitos e microabscessos de Pautrier, que não foram observados nas eritrodermias inflamatórias, incluídas as de causa medicamentosa. O exame imuno-histoquímico pode ser de auxílio, pois enquanto na MF são vistos geralmente linfócitos CD4, com perda de expressão de CD7 (mais precoce), CD2 e CD 5, na farmacodermia predominam linfócitos CD8 sem perda de expressão de CD7, CD2 e CD5. Nos LCCT eritrodérmico e nas eritrodermias inflamatórias, dentre as quais se incluíam farmacoderrias, o achado de menos que 10% de linfócitos CD8 no total de células CD3 favorece o diagnóstico de LCCT.

Mucínose folicular-símile

Esta farmacodermia por acetato de leuprolide exhibe histologicamente alteração de interface com exocitose de eosinófilos e mucínose no epitélio folicular, e epidermotropismo de linfócitos atípicos. A imuno-histoquímica revelou

linfócitos predominantemente CD4 com perda focal de expressão de CD7, simulando, portanto, micose fungoide⁴⁰. O imatinib pode causar quadro semelhante.

Reação linfomatoide CD30+

Podem se apresentar clinicamente proteiformes, com eritema difuso com descamação, desaparecendo totalmente com a suspensão da droga, comprovando a natureza de pseudomalignidade do CD30+⁴¹.

Pseudolinfoma B

Farmacodermias podem simular também linfomas B, sendo muitas vezes difíceis de serem distinguidos histologicamente dos linfomas. A imuno-histoquímica e principalmente os achados clínicos e o estudo da clonalidade por técnicas moleculares podem ser de auxílio no esclarecimento diagnóstico.

- ♦ Fármacos associados a este padrão: fenitoína, antipsicóticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas H1 e H2, antidepressivos^{1,2}.

Nodular e difuso neutrofílico

Síndrome de Sweet-símile

Nesta afecção desencadeada por droga, os achados histopatológicos são indistinguíveis da não relacionada a fármacos, observando-se intenso edema da derme papilar, infiltrado predominantemente neutrofílico difuso e algumas vezes nodular, frequentemente com figuras de leucocitoclasia (Figura 17), mas em geral sem vasculite. Se as amostras forem tomadas de lesões muito evoluídas, pode haver predomínio de células mononucleares, dificultando a diagnose. Eosinófilos também podem ser observados^{1,2,41}.

- ♦ Drogas associadas a este padrão: minociclina, sulfametoxazol-trimetoprim, nitrofurantoína, contraceptivos orais, todos os ácidos transretinóicos, fator estimulante de colônia de granulócitos, hidralazina, diclofenaco, carbamazepina, diazepam, vacinas (influenza, BCG, pneumococo)^{1,2,41}.

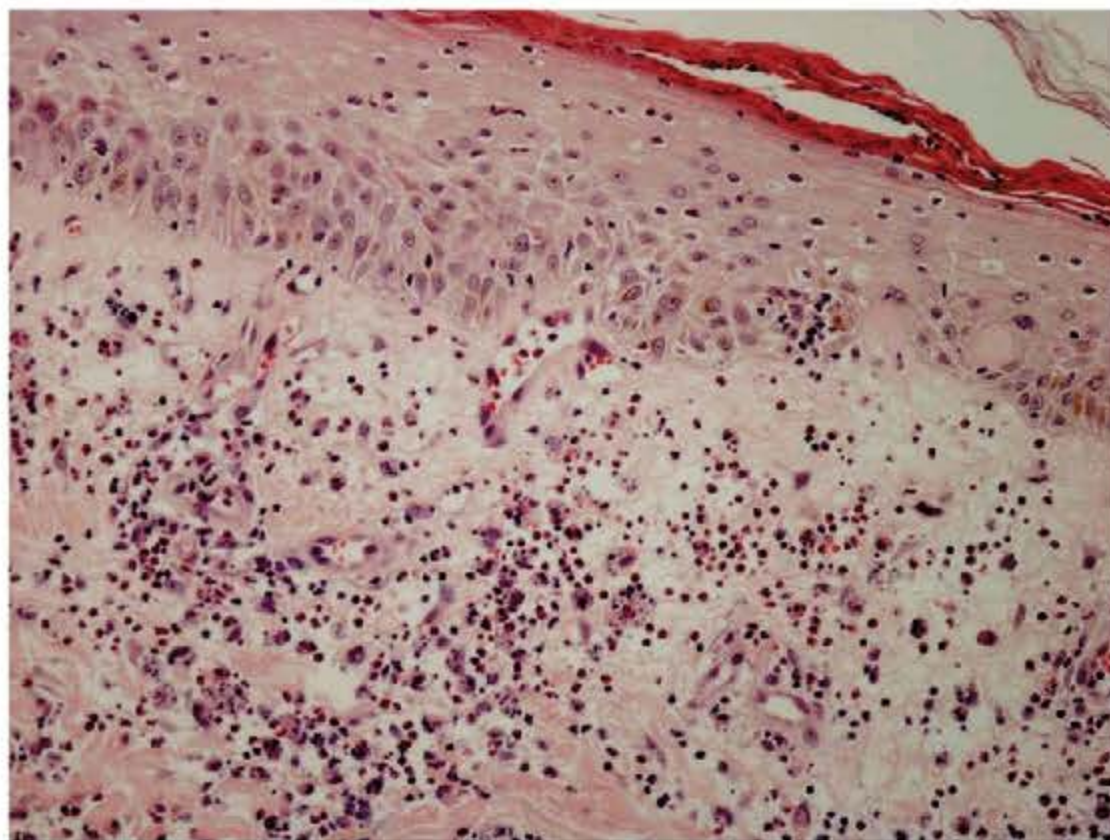


Figura 17 Síndrome de Sweet induzida por minociclina: edema da derme papilar e infiltrado dérmico difuso, predominantemente neutrofílico, sem vasculite

Nodular e difuso histiocitário

Dermatite intersticial granulomatosa

Na histopatologia observa-se infiltrado inflamatório com linfócitos e histiócitos uni ou multinucleados distribuídos no interstício do colágeno, lembrando a forma intersticial do granuloma anular, porém com pouca ou nenhuma mucinose intersticial. Pode haver fragmentação de fibras elásticas e colágenas. Há alteração vacuolar da interface associada e, frequentemente, atipia dos linfócitos^{1,2}.

- ◆ Drogas associadas a este padrão: bloqueadores de canal do cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, hipolipemiantes, betabloqueadores, anti-histamínicos, anticonvulsivantes, antidepressivos, agentes antifator de necrose tumoral alfa, laxativo sennoside e ervas medicinais^{1,2}.
- ◆ Diagnóstico diferencial: se faz principalmente com a forma intersticial do granuloma anular e com a dermatite intersticial granulomatosa com artrite. Favorece a farmacodermia granulomatosa, a ausência de franca degeneração do colágeno e a alteração vacuolar da interface.

Paniculite linfocitária

Eritema nodoso

A histopatologia é semelhante à do eritema nodoso de outra causa: infiltrado predominantemente septal, neutrofílico nas lesões agudas e linfo-histiocítico nas crônicas (Figura 18). Eosinófilos podem ser observados, mas não foi provado que favoreçam causa medicamentosa.

- ◆ Fármacos associados a este padrão: contraceptivos orais, sulfonamidas, halogênios, penicilina, salicilatos, zafirlucaste e montelucaste^{1,2}.

Paniculite neutrofílica

Paniculite lobular neutrofílica

Neste caso, diferentemente do eritema nodoso agudo, o comprometimento é predominantemente lobular. Pode-se observar leucocitoclasia, sem necrose gordurosa significativa ou vasculite.

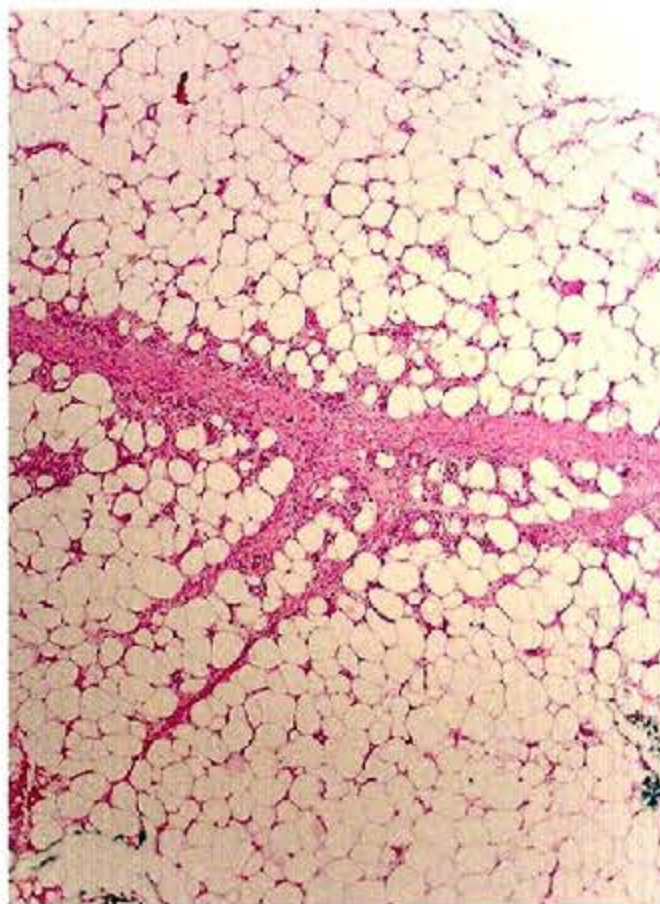


Figura 18 Eritema nodoso induzido por contraceptivo oral: paniculite septal.

- ♦ Fármacos associados a este padrão: dabrafenib e vemurafenib, ambos inibidores de BRAF, ácido transretinoico, G-CSF, injeção subcutânea de interferon^{1,2,42}.

Vesicobolhasas intraepidérmicas acantolíticas

Pênfigos induzidos por drogas

Podem ter padrão histopatológico de pênfigo vulgar com acantólise suprabasal (Figura 20), ou de pênfigo foliáceo com acantólise na camada espinhosa alta e/ou granulosa (Figura 21).

Critérios histopatológicos apontados como sugestivos de etiologia medicamentosa são: 1) acantólise menos pronunciada com níveis diferentes de clivagem em diferentes espécimes ou em um mesmo; 2) espongiose eosinofílica intensa; 3) degeneração vacuolar com necrose de queratinócitos. Entretanto, não se conseguiu confirmar essas premissas em seis casos confirmados de pênfigo induzido por droga (cinco de padrão pênfigo vulgar e um de pênfigo foliáceo). Para esses autores, são indistinguíveis da doença idiopática, aconselhando a suspeitar de etiologia medicamentosa em todo caso novo de pênfigo. A etiologia medicamentosa é considerada a mais importante para os pênfigos, estando representada

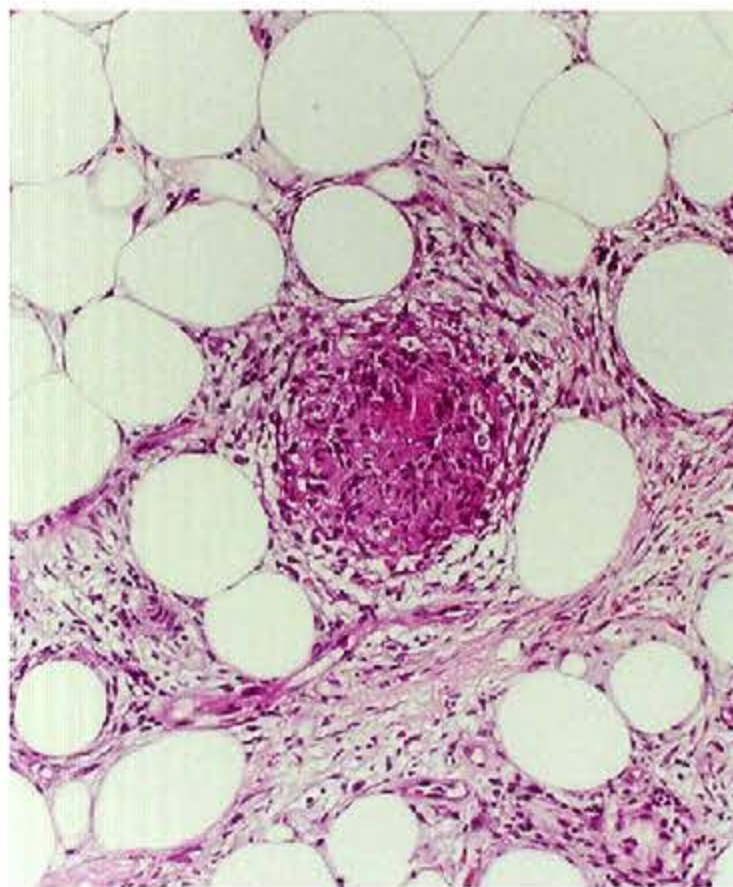


Figura 19 Eritema nodoso induzido por contraceptivo oral: infiltrado linfocitico no lóbulo próximo do septo, mostrando no centro granuloma radiado de Miescher.

no acrônimo PEMPHIGUS (**p**esticidas, **m**alignidade, **p**harmaceuticals, **h**ormônios, **i**nfecções/**i**munização, **g**astron, **u**ltravioleta **e** estresse). A clínica e a IFD também não ajudam a distinguir os quadros por medicamentos, revelando depósito de IgG intercelular em até 90% dos casos e IFI é positiva em 70%^{1,2,43-45}.

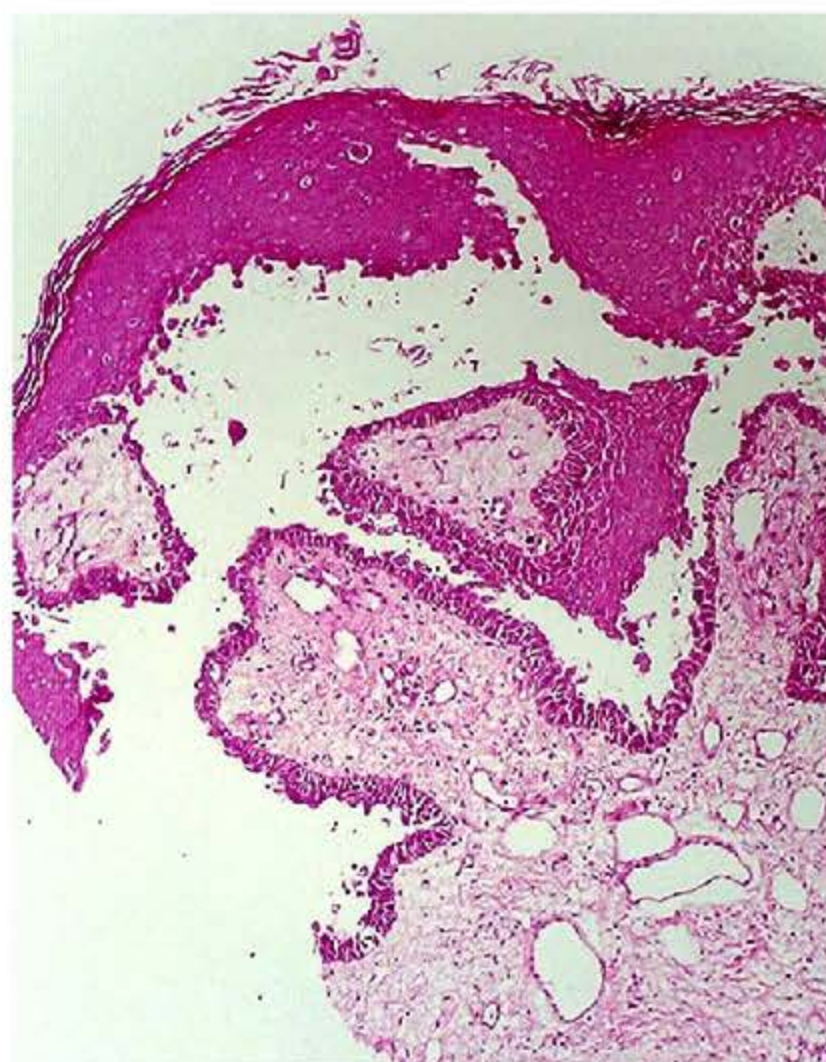


Figura 20 Pênfigo vulgar induzido por D-penicilamina: clivagem acantolítica suprabasal com algumas células disqueratósicas.

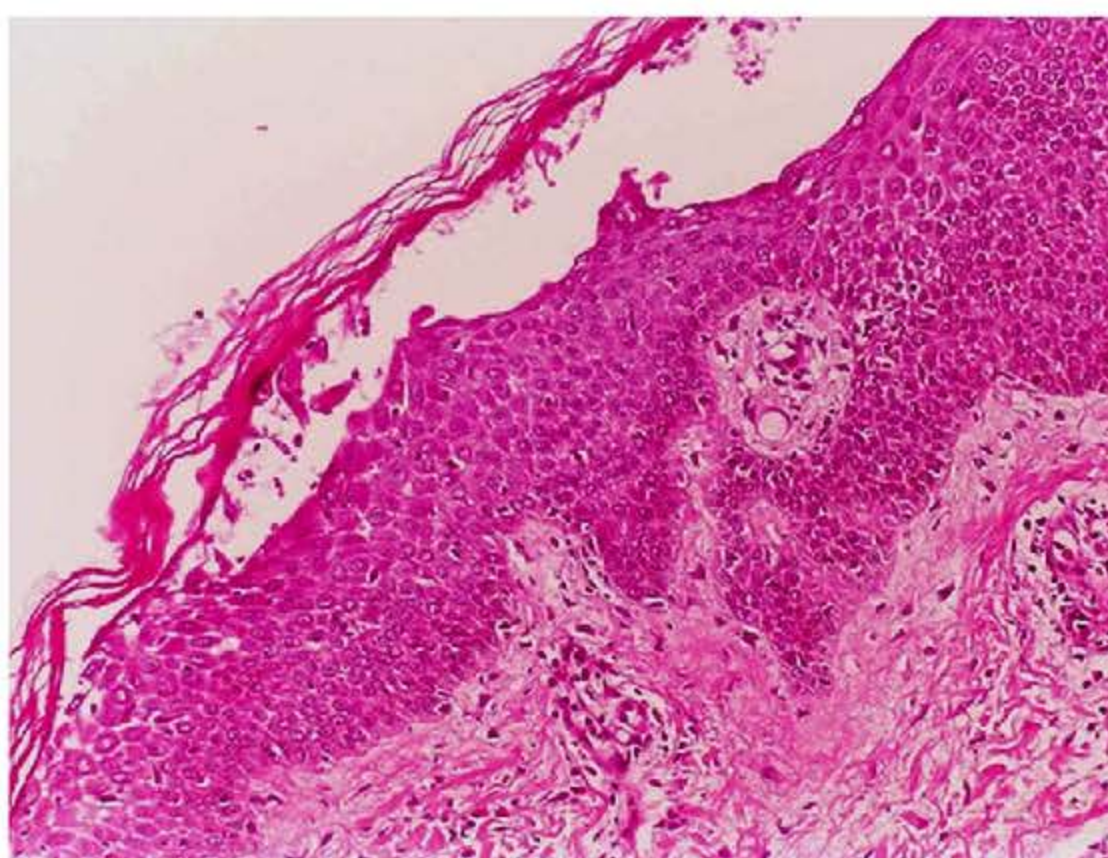


Figura 21 Pênfigo foliáceo induzido por fármaco: clivagem acantolítica na camada espinhosa alta.

Drogas associadas a estes padrões podem ser classificadas em três tipos^{1,2,42,43,45}:

1. radicais sulfidril (com tiol ou SH drogas);
2. drogas fenólicas;
3. não tiol, não fenol.

As drogas com tiol causam acantólise não imunemediada: captopril, enalapril, penicilamina, tiomalato sódico de ouro.

As drogas não tiol mais frequentemente causam acantólise mediada por anticorpos contra desmogleína 3.

As drogas fenólicas atuam na regulação da síntese de complemento e de proteases como o ativador do plasminogênio que participam da acantólise. Incluem aspirina, rifampicina, levodopa e heroína.

As drogas não tiol, não fenol incluem anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, glibenclamida e dipirona.

É também relatado pênfigo de contato por colírios e pomadas para uso na pele. Teriam efeito por absorção ou criariam neoantígenos na pele. Há também relatos de pênfigo causado pelo imiquimod. Postula-se que seria mediado por anticorpos antidesmogleína 1, ou pela estimulação de inúmeras citocinas, dentre elas, o IFN-alfa¹.

Vesicobolhosa intraepidérmica pustulosa

Pustulose exantemática generalizada aguda

Histologicamente observam-se pústulas espongiformes na camada espinhosa alta, que na evolução tornam-se subcórneas (Figura 22). É enfatizada sua localização não folicular, bem como a presença de eosinófilos, e mesmo vasculite leucocitoclástica. Não temos observado o último achado nos casos diagnosticados. Foi também descrita variedade linfomatoide da PEGA associada ao uso de clindamicina e levofloxacina em que, ao lado das alterações características anteriormente descritas, observaram-se células mononucleares atípicas e numerosas mitoses na derme. Essas células foram imunomarcadas com CD3 e CD30⁴⁶.

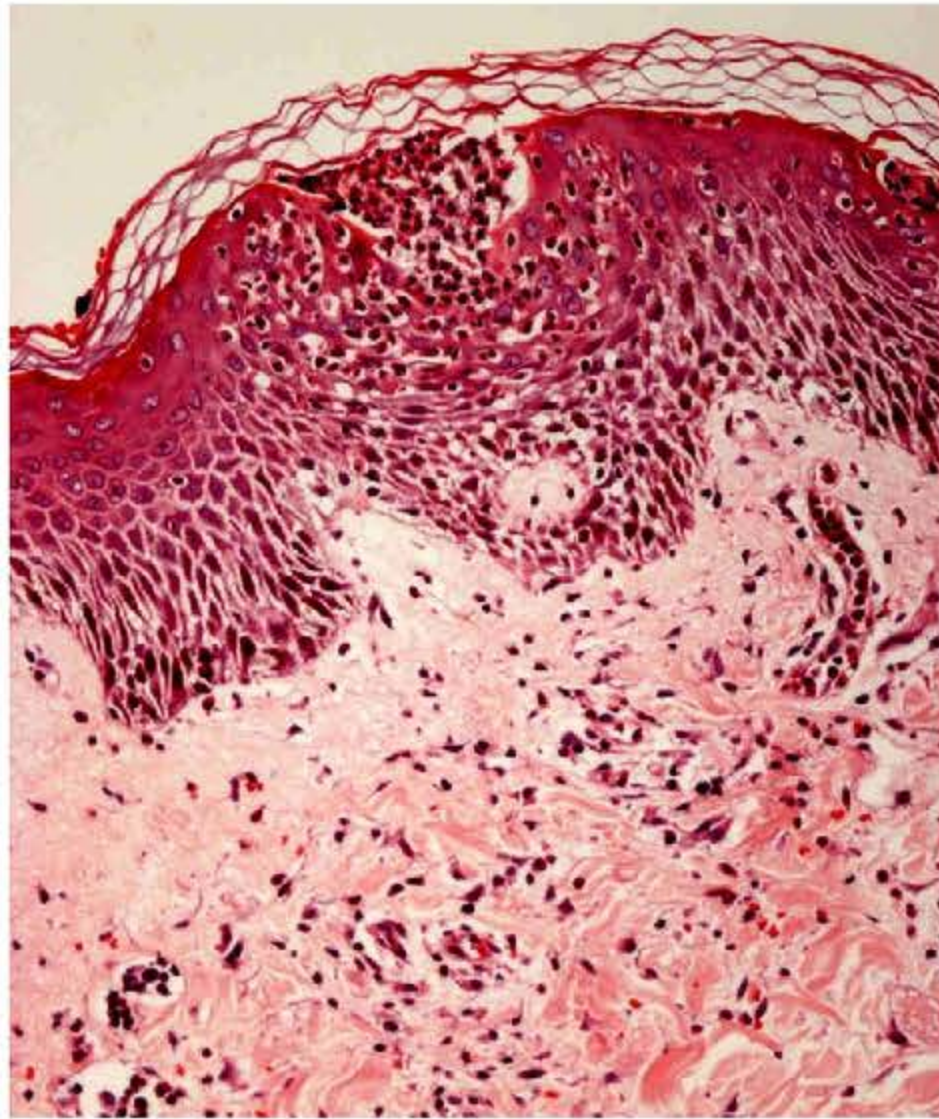


Figura 22 Pustulose exantemática generalizada aguda por cefalexina (PEGA): presença de pústula espongiforme na camada espinhosa.

- ◆ Diagnóstico diferencial: se faz clínica e histologicamente com a psoríase pustulosa, que não exibe geralmente eosinófilos nem vasculite, e com o impetigo, que também não exibe eosinófilos.
- ◆ Fármacos associados a esse padrão: betalactâmicos, macrolídeos, quinolona, terbinafina, nistatina, itraconazol, fluconazol, griseofulvina, anfotericina B, anti-inflamatórios esteroides e não esteroides (dexametasona, ibuprofen, paracetamol, valdecoxib, celecoxibe)^{1,2,46}.

Vesicobolhosa subepidérmica neutrofílica

Dermatose bolhosa por IgA linear-símile

São indistinguíveis da doença idiopática, observando-se, nas lesões recentes, dermatite de interface neutrofílica com infiltrado inflamatório misto contendo eosinófilos, ao redor de vasos superficiais. Formam-se abscessos papilares que evoluem para bolha subepidérmica contendo predominantemente neutrófilos (Figuras 23 e 24), e à IFD há depósito linear de IgA na

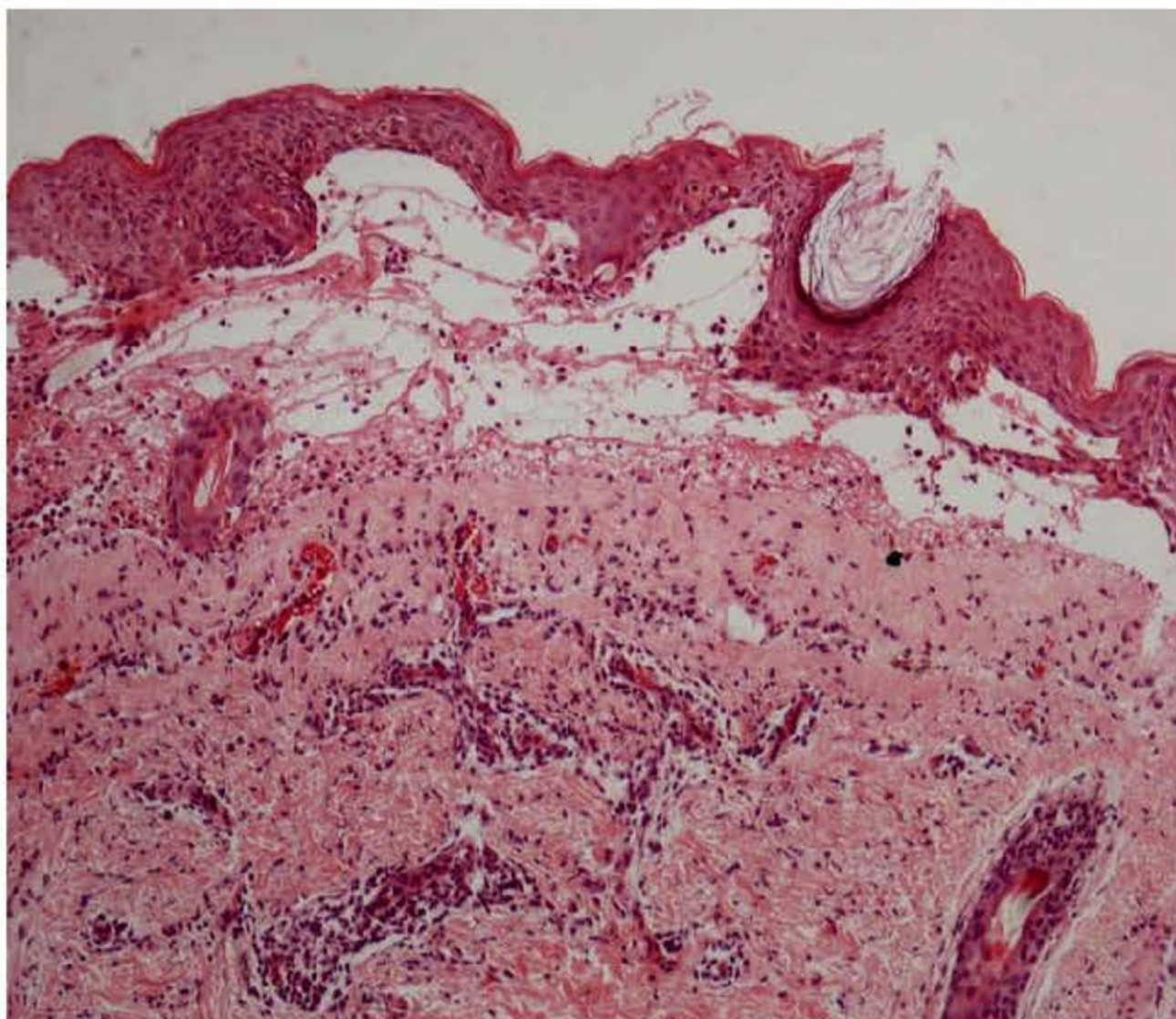


Figura 23 Dermatose bolhosa por IgA linear-símile por vancomicina: vesícula subepidérmica contendo fibrina e neutrófilos.

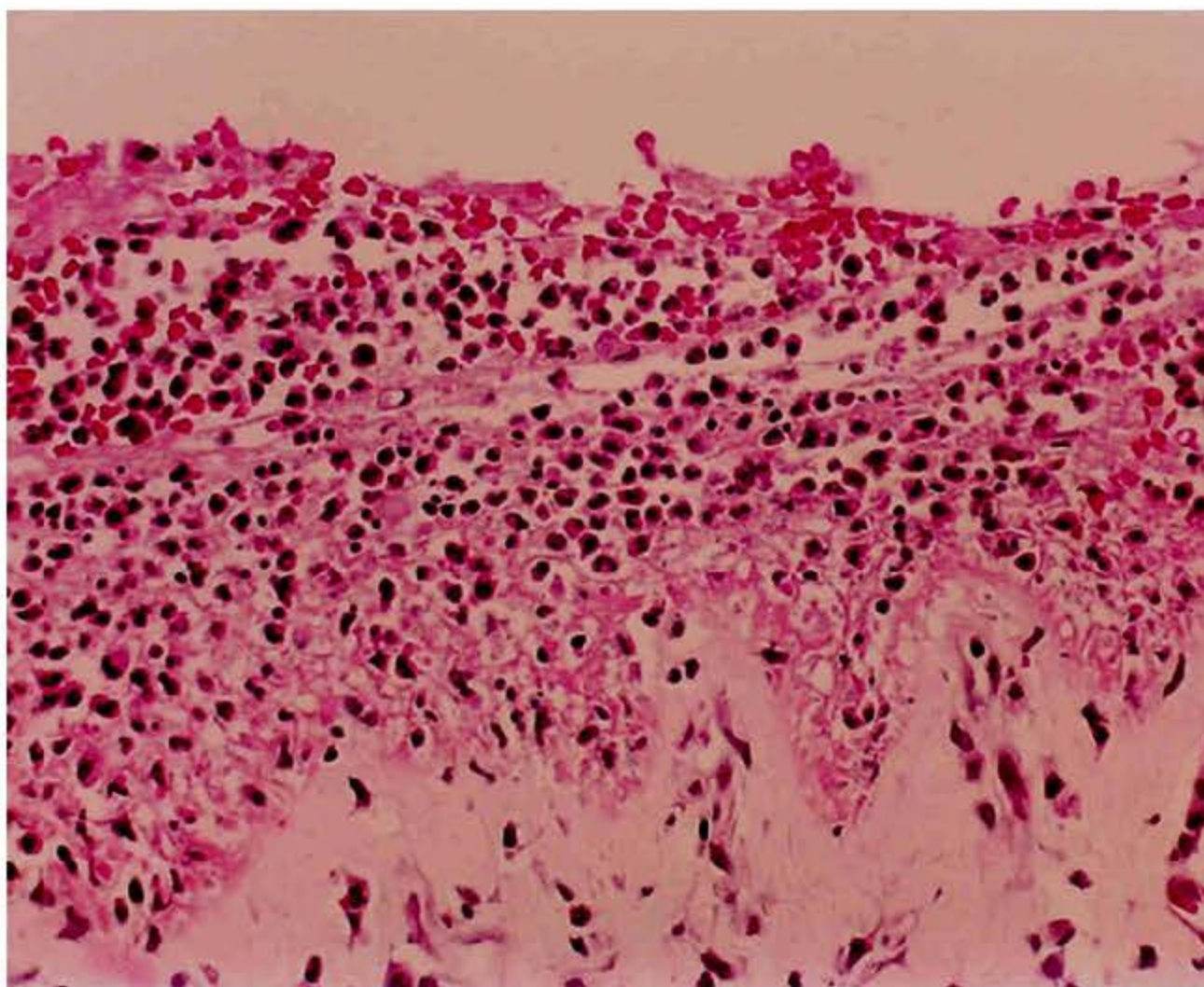


Figura 24 Dermatose bolhosa por IgA linear-símile por vancomicina. Detalhe do conteúdo: fibrina, hemácias e numerosos neutrófilos.

zona da membrana basal. Podem ocorrer também depósitos granulares lineares na zona da membrana basal.

- ◆ Fármacos associados a esse padrão: vancomicina, lítio, ampicilina, cefalosporínico, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, amiodarona, captopril, fenitoína, furosemida, inibidores da ECA (IECA), AINH, G-CSF, IFN-gama, interleucina-2^{1,2}.

Vesicobolhosa subepidérmica eosinofílica

Penfigoide bolhoso

Apresentam bolha subepidérmica contendo eosinófilos, geralmente junto com neutrófilos. O infiltrado dérmico também exibe eosinofilia. Os achados são indistinguíveis da doença idiopática, mesmo na IFD, observando-se IgG e C3 linear na zona da membrana basal. Nos casos em que se observa somente IgG, deve-se suspeitar de etiologia medicamentosa. Há também relatos de penfigoide cicatricial, considerada variedade do penfigoide bolhoso, devido às semelhanças histológicas e da IF, desencadeada por droga^{1,2}.

- ◆ Fármacos associados ao padrão penfigoide bolhoso: furosemida, amoxicilina, ampicilina, penicilina, cefalexina, fenacetina, penicilamina, PUVA, betabloqueadores, captopril^{1,2}.
- ◆ Fármacos associados ao padrão penfigoide cicatricial: d-penicilamina, praxetolol, clonidina, medicamentos tópicos para glaucoma, pilocarpina tópica^{1,2}.

Vesicobolhosa subepidérmica pauci-inflamatória

Pseudoporfiria cutânea tarda

Histologicamente com muita semelhança com a porfiria cutânea tarda, exibindo bolha subepidérmica pauci-inflamatória, com assoalho festonado pelas papilas armadas (Figura 25). No conteúdo podem ser vistos hemácias e poucos neutrófilos e linfócitos. Diferentemente da doença não correlacionada com fármacos, elastose solar e vasos papilares de paredes espessadas

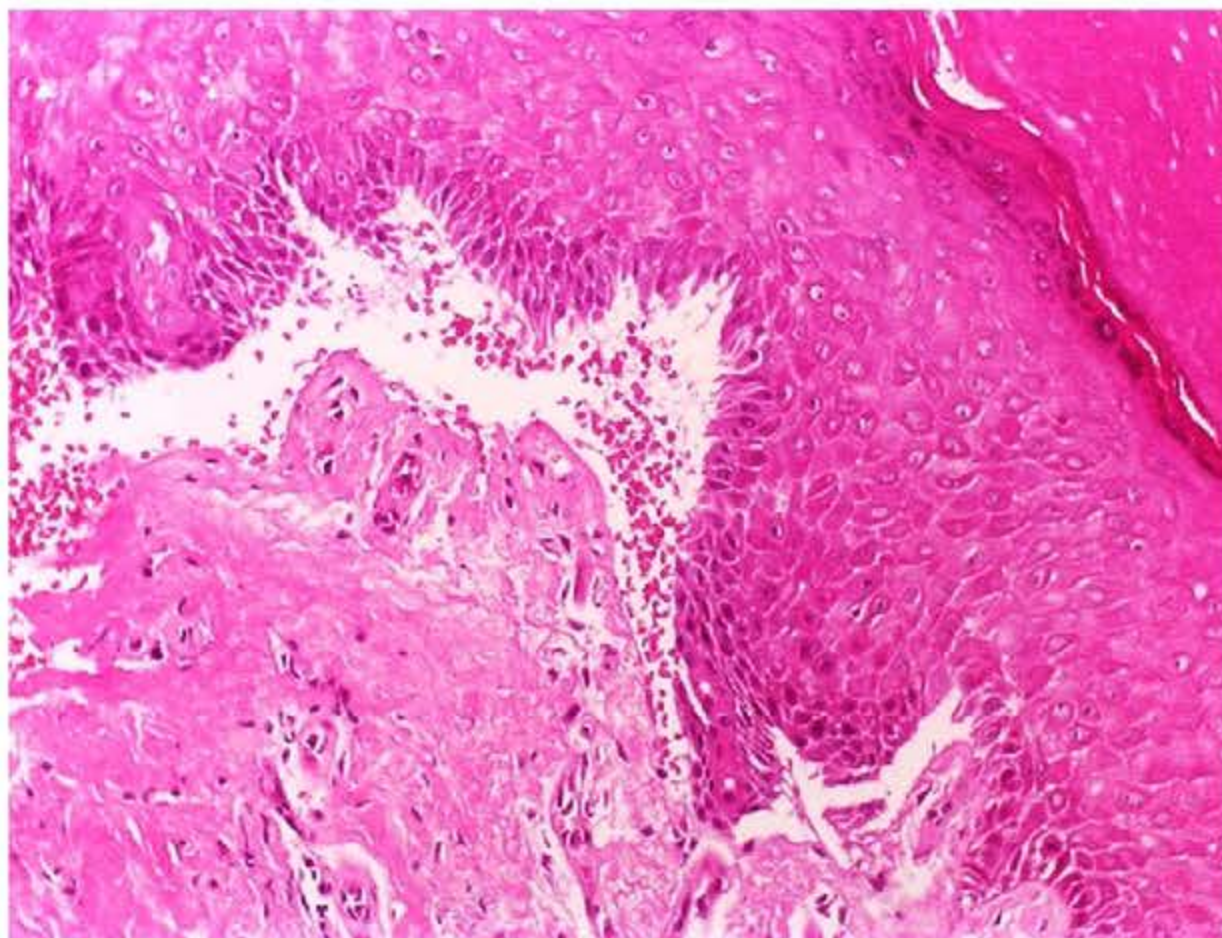


Figura 25 Pseudoporfiria por furosemida: bolha subepidérmica não inflamatória, sem espessamento das paredes de vasos papilares e sem elastose solar.

podem estar ausentes. Do ponto de vista clínico-laboratorial, esses doentes não têm aumento das porfirinas na urina e nas fezes e não têm hiperpigmentação e hipertrichose nas regiões malares, frontal e temporais, lesões esclerodermoides, milia ou calcificações. Na patogênese, as drogas induziriam porfirinas endógenas fotoativadas que se ligam a alvos específicos da pele e do endotélio, mediado por proteases.

- ♦ Fármacos associados a esse padrão: furosemida, anti-inflamatórios não hormonais, principalmente os derivados do ácido propiônico, como naproxeno, voriconazol, amiodarona, citotóxicos, derivados da vitamina A, metformina, imatinib^{1,2}.

Vasculites

A vasculite mais frequentemente causada por fármacos é a vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos dérmicos (vasculite de pequenos vasos por imunocomplexos droga-associados)⁴⁷. Estima-se que 20 a 30% dessas vasculites sejam causadas por medicamentos ingeridos⁶.

Vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos

Mais frequentemente se apresenta como púrpura palpável, porém se houver comprometimento de pequenos vasos mais profundos da derme e da hipoderme, pode se apresentar como pequenos nódulos. O quadro histopatológico completo inclui a necrose fibrinoide das paredes vasculares, neutrófilos ao redor e permeando as paredes, leucocitoclasia e hemácias extravasadas (Figura 26). Também podem ser observados eosinófilos. Nem sempre são vistas todas as alterações, porém a escolha de lesão que já seja papulosa (púrpura palpável) aumenta as chances de se observar o quadro completo, evitando-se lesões muito novas (petéquias), boas para a imunofluorescência direta, e as muito velhas (ulceradas, crostosas e cicatriciais).

Outros órgãos podem ser comprometidos (fígado, rins, pulmões, sistema nervoso central e trato gastrintestinal). Na patogênese, acredita-se que haja anticorpos contra complexos hapteno-droga. Estes também se ligam às células endoteliais, resultando em deposição de complexos imunes nas paredes vasculares^{1,2}.

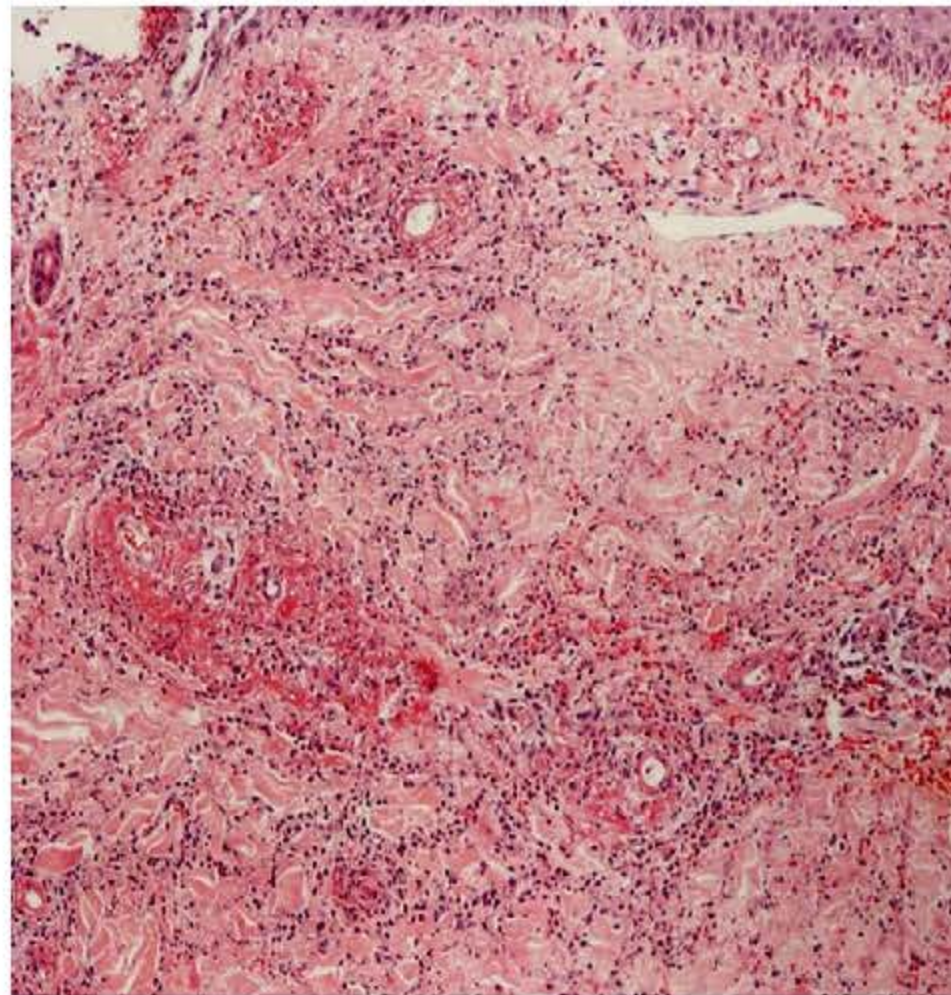


Figura 26 Vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos dérmicos por anti-inflamatório não esteroide: necrose fibrinoide e neutrófilos nas paredes vasculares, leucocitoclasia e extravasamento de hemácias.

A etiologia medicamentosa pode ser suspeitada na presença de eosinófilos, mas este achado não afasta outras causas⁶.

Outros tipos de vasculite por droga

Além da vasculite leucocitoclástica, drogas podem causar quadro semelhante ao da poliarterite nodosa (ácido acetilsalicílico, alopurinol, fenitoína, potássio, quinidina); Henoch-Schonlein-símile (ácido acetilsalicílico, ouro, penicilina, quinidina, tiouracil); pustular (carbamazepina, diltiazem, furosemida, mercúrio, naproxeno e penicilina); vasculite ANCA positiva droga-associada (propiltiouracil); e poliangeíte microscópica (hidralazina)⁴⁷.

Foliculite e perifoliculite

Erupções acneiformes

São foliculites que, pela semelhança com a acne, são assim denominadas. São muitas vezes pápulo-pustulosas, porém o quadro não se inicia com comedões.

Histopatologicamente podemos classificá-las em neutrofílicas e eosinofílicas.

Foliculite neutrofílica

Exibe, como nas foliculites neutrofílicas de outras causas, neutrófilos íntegros e degenerados dentro do canal pilar. Apesar de não apresentarem comedões na clínica, histologicamente exibem dilatação infundibular preenchida por material córneo. Na evolução ocorre ruptura da parede folicular, e o contato da microbiota folicular, da queratina dos pelos com a derme suscita, por sua vez, reação inflamatória neutrofílica e granulomatosa de tipo corpo estranho, por vezes com os gigantócitos multinucleados fagocitando queratina, pelos e microrganismos da microbiota folicular. Nos casos descritos pelo uso de inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico, observou-se foliculite superficial supurativa com infundíbulos foliculares dilatados e ruptura da bainhas foliculares.

- ♦ Fármacos associados a este padrão: corticosteroides, andrógenos, contraceptivos orais, lítio, haloperidol, isoniazida, fenitoína, tetraciclina, vitaminas B1, B6, B12 e D2, quinidina, azatioprina, ciclosporina, sirolimus, etretinato, iodetos, brometos, inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico^{1,2,48}.

Foliculite eosinofílica por droga

Os achados histopatológicos são semelhantes aos da idiopática, havendo eosinófilos dentro do canal pilar, na parede e ao redor dos folículos, junto com linfócitos, histiócitos e neutrófilos.

- ♦ Fármacos associados a este padrão: minociclina, carbamazepina, hidrocloreto de indeloxazine, alopurinol isolado ou combinado com brometo de timedum, ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil^{1,2}.

Padrão esclerodermoide

Histopatologicamente exibem espessamento dos feixes colágenos na derme e na hipoderme. Nos casos induzidos pelos taxanos, a esclerose é precedida por edema. O fisinopril causa também fasciíte eosinofílica.

- ♦ Fármacos associados a este padrão: bleomicina, injeções locais de vitamina K, docetaxel, paclitaxel, bromocriptina, metisergida, ácido valproico, fosinopril^{1,2}.

Hipercromias

Podem ser divididas conforme a etiopatogênese em⁴⁹:

1. O fármaco atua estimulando a melanogênese (estrógenos, ACTH, bleomicina, fluoxetina)^{50,51}.
2. O fármaco e/ou seus metabólitos, ou outro pigmento produzido por ação da droga, se depositam na pele normal ou anteriormente inflamada e cicatrizada, e causam a hipercromia (cloroquina, prata, ouro, clofazimina, amiodarona, clorpromazina, minociclina)⁵²⁻⁵⁴.

3. Associação dos mecanismos anteriores.
 4. O fármaco causa inflamação na pele comprometendo a epiderme, e a hiper-cromia é pós-inflamatória, por aumento de pigmentação na epiderme, ou por derrame pigmentar, ou ambas (tiazídicos, metotrexate, ciclofosfamida)⁵⁵.
- ◆ Fármacos que estimulam a melanogênese: na histopatologia ocorre aumento da quantidade de melanina nos queratinócitos, principalmente os basais, podendo também ser vistos melanócitos dendríticos pigmentados.

Quando os fármacos se depositam na pele, na histopatologia eles são observados geralmente na derme. No caso da amiodarona, alguns acreditam que o pigmento observado na derme seja lipofuscina. O pigmento é positivo para melanina (Fontana Masson) (Figuras 27, 28 e 29), lipídeos (Sudam Black), PAS e Ziehl-Nielsen.

A clofazimina pode ser vista ao microscópio de luz como pigmento acastanhado no citoplasma de macrófagos, e na de fluorescência com cor vermelho-brilhante.

A prata se deposita na derme, principalmente na membrana basal das glândulas sudoríparas écrinas como grânulos castanho-acinzentados⁵⁴, melhor visualizados como partículas brilhantes à microscopia de campo escuro.

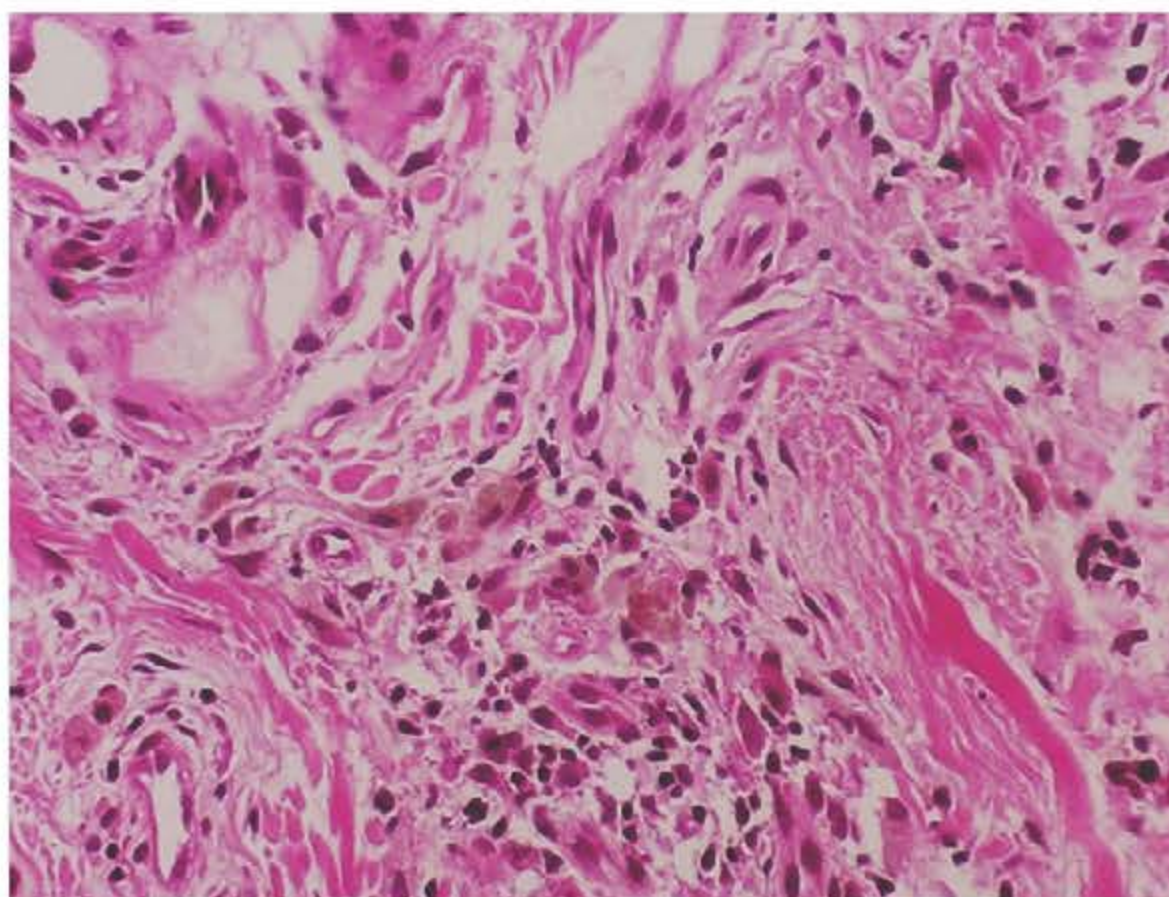


Figura 27 Pigmentação por amiodarona: pigmento acastanhado fagocitado por macrófagos.

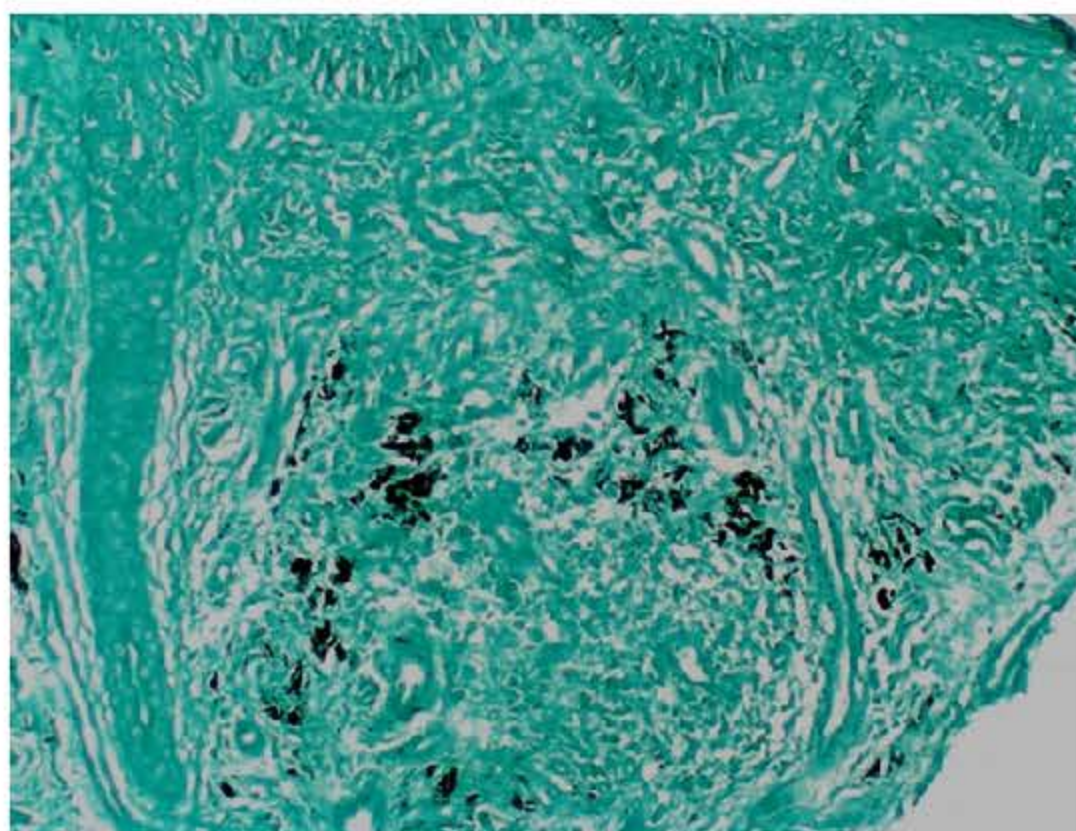


Figura 28 Pigmentação por amiodarona: positividade do pigmento depositado ao Fontana-Masson para melanina.

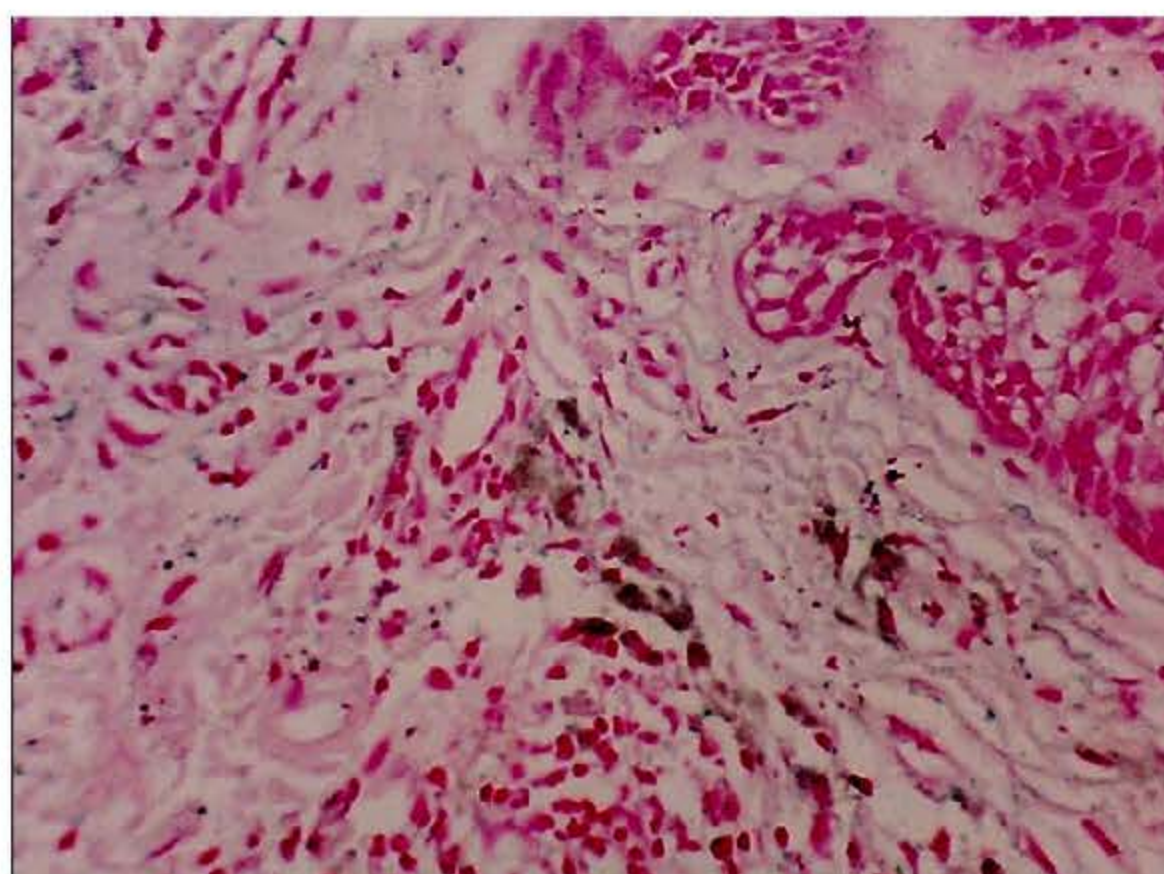


Figura 29 Pigmentação por amiodarona: positividade do pigmento depositado ao Perl's para hemossiderina.

Na ocronose exógena pelo uso tópico de hidroquinona para despigmentar o melasma, e de antimaláricos, há deposição de pigmento ocronótico por alteração do metabolismo do ácido homogentísico (Figura 30).

Na pigmentação do palato por uso prolongado de antimalárico, há depósitos de estruturas esféricas delicadas espalhadas entre as fibras colágenas e dentro de macrófagos.

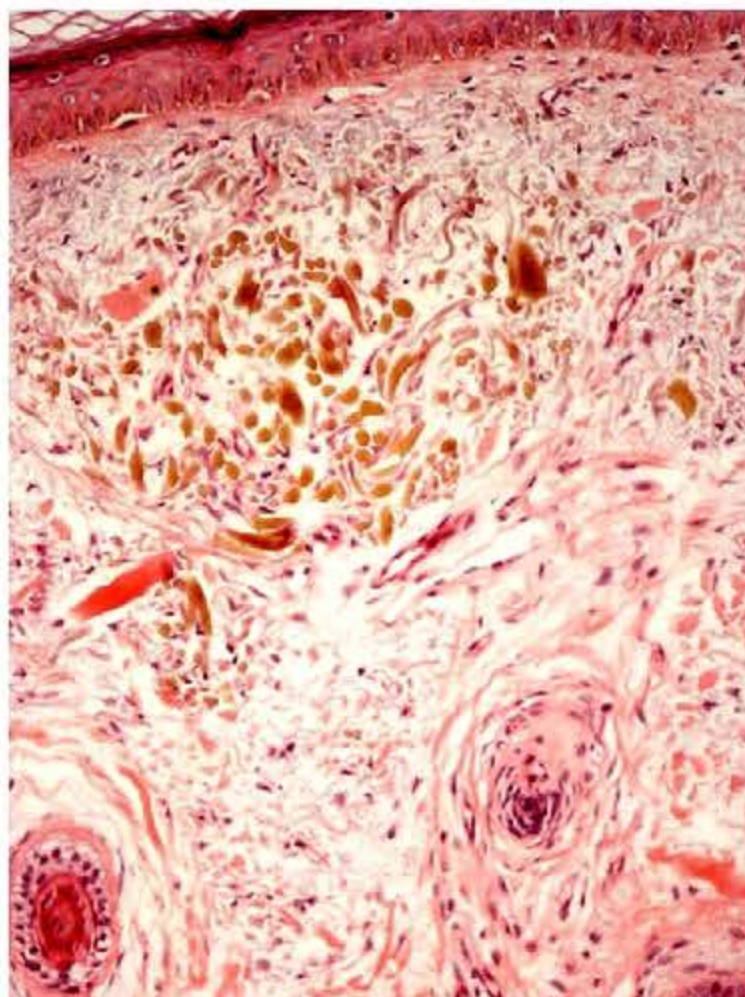


Figura 30 Ocronose exógena por hidroquinona para tratamento de melasma: deposição de pigmento ocronótico (castanho) em fibras conjuntivas da derme.

A minociclina e a cloroquina causam hiperpigmentação, principalmente em áreas expostas, sendo por vezes mais intensa nas pernas. Histo-patologicamente observa-se pigmento acastanhado na derme superior, com positividade para colorações para a melanina (Fontana-Masson) e para a hemossiderina (Perls).

Referências bibliográficas

1. Justiniano H, Berlingeri-Ramos A, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:352-69.
2. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol*. 2009;62:493-504.
3. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):672-83.
4. Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatologic Therapy*. 2012;25:12-22.
5. Ferguson NN, Asarch A, VanBeek M, Swick BL. Acute mucocutaneous methotrexate toxicity associated with interface dermatitis and numerous eosinophils. *Am J Dermatopathol*. 2012;35(4):e63-6.

6. Ahmed AM, Pritchard S, Reichenberg J. A review of cutaneous drug eruptions. *Clin Geriatr Med*. 2013;29:527-45.
7. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25:345-72.
8. Gonzalez E, Gonzalez S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:871-5.
9. Atzori L, Pinna AL, Ferreli C, et al. Pityriasis rosea-like adverse reaction: review of the literature and experience of an italian drug-surveillance center. *Dermatol Online J*. 2006;12:1.
10. Helfman RJ, Brickman M, Fahey J, et al. Isotretinoin dermatitis simulating acute pityriasis rosea. *Cutis*. 1984;33:297-300.
11. Maize JC, Tomecki KJ. Pityriasis rosea-like drug eruption secondary to metronidazole. *Arch Dermatol*. 1977;113:1457-8.
12. Wolfe JT, Singh A, Lessin RS, et al. De novo development of psoriatic plaques in patients receiving interferon alfa for treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:887-93.
13. Pirard D, Arco D, Debrouckere V, et al. Anti-tumor necrosis factor alfa-induced psoriasiform eruptions: three further cases and current overview. *Dermatology*. 2006;213:182-6.
14. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, et al. Psoriasis induced by antitumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2513-8.
15. Tan B, Foley P. Guttate psoriasis following ecstasy ingestion. *Australas J Dermatol*. 2004;45:167-9.
16. Koca R, Altinyazar HC, Yenidunya S, et al. Psoriasiforme drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report. *Dermatol Online J*. 2003;9:11.
17. Laga AC, Vleugels RA, Qureshi AA, Velazquez EF. Histopathologic spectrum of psoriasiform skin reactions associated with tumor necrosis factor- α inhibitor therapy. A study of 16 biopsies. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(6):568-73.
18. Zohdi-Mofid M, Horn TD. Acrosynringial concentration of necrotic keratinocytes in erythema multiforme: a clue to drug etiology. *Clinico-pathological review of 29 cases. J Cut Pathol*. 1997;24:235-40.
19. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ("hand-foot") syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:225-34.
20. Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol*. 2008;158:592-6.
21. Fracaroli TS, Miranda LQ, Sodré JL, Chaves M, Gripp A. Necrólise epidérmica tóxica induzida pelo lansoprazol. *Bras Dermatol*. 2013;88(1):116-9.
22. Alanko K, Kanerva L, Mohell-Talolahti B, et al. Nonpigmented fixed drug eruption from pseudoephedrine. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:647-8.
23. Orchard DC, Varigos GA. Fixed drug eruption to tartrazine. *Australas J Dermatol*. 1997;38:212-4.
24. Ritter SE, Meffert J. A refractory fixed drug reaction to dye used in an oral contraceptive. *Cutis*. 2004;74:243-4.

25. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed drug eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37:833-8.
26. Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus – filling the gap in knowledge: comment on “subacute cutaneous lupus erythematosus induced by chemotherapy”. *JAMA Dermatol*. 2013 Jul 10. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4958. [Epub ahead of print].
27. Pavlidakey GP, Hashimoto K, Heller GL, et al. Chorpromazine induced lupulike disease. Classe report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:109-15.
28. Balestrero S, Ciambellotti A, Parodi A, et al. Minocycline-induced lupus-like syndrome. *Int J Dermatol*. 2001;40:474-5.
29. Zappala TM, Rodins K, Muir J. Hydroxyurea induced dermatomyositis. *Australas J Dermatol*. 2012;53(3): 58-60.
30. Weber L, Schick E, Merkel M, Pillekamp H, Sterry W. Dermatomyositis-like skin changes with long-term hydroxyurea (Litalir) therapy. *Hautarzt*. 1995;46(10):717-21.
31. Bohn J, Hansen JP, Menné T. Ulcerative lichen planus-like dermatitis due to long-term hydroxyurea therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10(2):187-9.
32. Andrade P, Barros L, Gonçalo M. Type 1 Ig-E mediated allergy to human insulin, insulin analogues and beta-lactam antibiotics. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):917-9.
33. Nikas SN, Voulgari PV, Drosos AA. Urticaria and angioedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2007;26:787-8.
34. Chang YS, Kwon HS, Cho Sh, et al. A case of urticaria induced by bth hidroxizine cetirizine but not levocetirizine. *Allergy*. 2007;62:819-21.
35. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, Bashir S, Bernal W, Creamer D. Drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*. 2012;168:391.
36. Sharma L, Gupta S. Clinicoepidemiological study of pigmented purpuric dermatoses. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):17-20.
37. Waltermann K, Marsch WC, Kreft B. Bufexamac-induced pigmente purpuric eruption. *Hautarzt*. 2009;60(5):424-7.
38. Gupta AK, Lynde CW, Lauzon GJ, et al. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1998;529-32.
39. Ram-Wolff C, Martin-Garcia, Benssusan A et al. Histopathologic diagnosis of lymphomatous versus inflammatory eytroderma: a morphologic and phenotypic study on 47 skin biopsies. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(8):755-63.
40. Shalin SC, Brantley J, Diwn AH. Follicular mucinosis and mycosis-fungoides-like drug eruption due to leuprolide acetate: a case report and review. *J Cut Pathol*. 2012;39:1022-25.
41. Pulitzer MP, Nolan KA, Oshman RG, Phelps RG. CD30 positive lymphomatoid drug reactions. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(3):343-50.
42. Lhamas-Velasc M, Garcia-Martin P, Sánchez-Pérez J et al. Sweet's syndrome with subcutaneous involvement associated with pegfilgrastim treatment: first reported case. *J Cutan Pathol*. 2013 Jan;40(1):46-9. doi: 10.1111/cup.12042. Epub 2012 Nov 7.
43. Gholizadeh N, Zenouz AT, Eslami H. Pemphigus vulgaris associated with rheumatoid arthritis in a patient not taking penicillamine. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect*. 2012;6(1):33-5.

44. Landau M, Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:411-4.
45. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011;29:455-7.
46. Lhamas-Velasco M, Godoy A, Sánchez-Pérez J, García-Diez A, Fraga J. Acute generalized exanthematous pustulosis with histopathologic findings of lymphomatoid drug reaction. *Am J Dermatopathol.* 2013;0:1-2.
47. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism.* 2013;65:1-11.
48. Brodell LA, Hepper D, Lind A et al. Histopathology of acneiform eruptions in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Cut Pathol.* 2013 Jul 26. doi: 10.1111/cup.12202. [Epub ahead of print].
49. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(4):253-62.
50. Casamiquela KM, Cohen PR. Chemotherapy-associated tongue hyperpigmentation and blue lunula. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(2):223-6.
51. Liao S, Shang J, Tian X, Fan X, Shi X, Pei S, Wang Q, Yu B. Up-regulation of melanin synthesis by the antidepressant fluoxetine. *Exp Dermatol.* 2012;21:635-7.
52. Nisar MS, Iyer K, Brodell RT et al. Minocycline-induced hyperpigmentation: comparison of 3 Q-switched lasers to reverse its effects. *Clin Cosmetic Invest Dermatol.* 2013; 36:159-62.
53. Melo Filho MR, Silva CAD, Dourado MR et al. Palate hyperpigmentation caused by prolonged use of the anti-malarial chloroquine. *Head and Neck Pathol.* 2012;6:48-50.
54. Lencastre A, Lobo M, João A. Argiria – a case report. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):419-22.
55. Youssef M, Mokni S, Belhadjali H et al. Cyclophosphamide-induced generalized reticulated skin pigmentation: a rare presentation. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:309-12.

Diagnóstico *in vivo* das reações às drogas

Roberta Fachini Jardim Criado

Na maioria dos casos, não há confirmação diagnóstica ou etiológica de reação às drogas clinicamente ou por meio de exames laboratoriais. Nesses casos, está indicada a realização de testes cutâneos e provocação à droga para confirmação diagnóstica^{1,2}.

Clinicamente, as reações às drogas (RAD) podem ser classificadas como imediatas, aceleradas ou tardias, dependendo do tempo de contato com a droga e do aparecimento da reação¹. Na verdade, essa classificação foi proposta para as reações à penicilina, mas pode ser empregada para todos os tipos de drogas¹. Recentemente postulou-se a classificação em imediatas e não imediatas¹. As reações imediatas ocorrem até 1 hora após o contato com a droga e geralmente levam a manifestações como urticária, angioedema ou anafilaxia e comumente ocorrem por envolvimento de mastócitos e basófilos por degranulação¹. As manifestações não imediatas podem ocorrer horas, dias ou semanas após o contato com a droga e geralmente se manifestam como várias síndromes, como exantemas, NET, síndrome de Stevens-Johnson, DRESS, eritrodermias e outras formas de aparecimento tardio¹. Podem ter somente a ação da droga ou ser combinadas com infecções virais e em geral ocorrem com envolvimento da célula T. São geralmente de maior gravidade e mortalidade que as primeiras^{1,2}.

O entendimento desses fatos é importante porque determina o tipo de teste a ser utilizado e se há indicação de ser realizado no caso da investigação *in vivo* das reações às drogas².

O teste de contato com drogas³

Os testes de contato por drogas podem ser empregados em vários tipos de reações, sendo especialmente úteis nas reações não imediatas às drogas³. São considerados a técnica mais adequada para diagnóstico das dermatites de contato por drogas aplicadas topicamente^{3,4}. Foram descritos relatos de casos ou séries de casos com positividade a drogas responsáveis pelas reações, porém até o momento não existem grandes estudos placebo-controlados para esta técnica³⁻⁵. Pelo pequeno risco de reação sistêmica, possuem a vantagem de poderem ser utilizados inclusive em reações graves³⁻⁵.

Os testes de contato para reações adversas a drogas são relevantes para as seguintes condições³:

- ♦ erupções eczematosas;
- ♦ síndrome do babuíno (*baboon syndrome*);
- ♦ erupções máculo-papulosas;
- ♦ PEGA (AGEP);
- ♦ síndrome de hipersensibilidade;
- ♦ erupções fixas medicamentosas: substância aplicada sobre a hiperpigmentação pós-inflamatória e no dorso;
- ♦ erupções liquenoides.

Fundamentos do teste de contato para drogas³⁻⁵

- ♦ De maneira geral, o teste de contato para drogas deve ser realizado da mesma maneira que os demais testes de contato, utilizando-se câmaras fechadas que deverão ser ocluídas nas primeiras 48 horas. A droga pode ser diluída em petrolatum ou solução aquosa. É importante observar, porém, que nem sempre a droga é a responsável pela reação, que pode ser causada por um conservante ou pela cápsula. Assim, estes devem ser testados juntamente com a medicação.
- ♦ As leituras devem ser realizadas aos 20 minutos, às 48 horas e 96 horas. Alguns autores fazem nova leitura em 7 dias.
- ♦ Nas reações adversas graves, como NET, SSJ e DRESS, ou ao testar substâncias como aciclovir, carbamazepina ou pseudoefedrina, estas deverão ser mais

diluídas. Assim, deve-se utilizar uma concentração da droga de 0,1% e, se o resultado for negativo, aumentar a concentração até as indicadas na Tabela 1.

- ◆ Nas reações adversas às drogas com fotossensibilidade, o teste deve ser executado em duplicata, no dorso, sendo um dos lados exposto a radiação UVA, com dose de 5 J, 24 horas após a aplicação inicial.
- ◆ No caso específico de erupção fixa à droga, o teste deve ser realizado no local da lesão⁶.
- ◆ É importante realizar o teste de contato com drogas em um grupo de indivíduos controles que podem ser pacientes que nunca apresentaram reação à mesma droga ou que não apresentaram contato prévio com a mesma.
- ◆ O teste de contato deve ser realizado entre 6 semanas e 6 meses do término da reação, período que, segundo a maioria dos autores, possibilita resultados mais confiáveis (Figuras 1 e 2).
- ◆ Barbaud, em 2007,⁵ e mais recentemente o European Network of Drug Allergy (ENDA),⁷ determinaram as concentrações a serem utilizadas nos testes de contato com drogas. Estas concentrações poderão ser visualizadas na Tabela 1.
- ◆ Nos casos não relacionados na Tabela 1 ou quando não existirem informações disponíveis sobre a droga, em geral são utilizados sal diluído a 10% em petrolatum ou água destilada ou a forma comercial diluída a 30% em petro-



Figura 1 Paciente com exantema por amoxicilina.

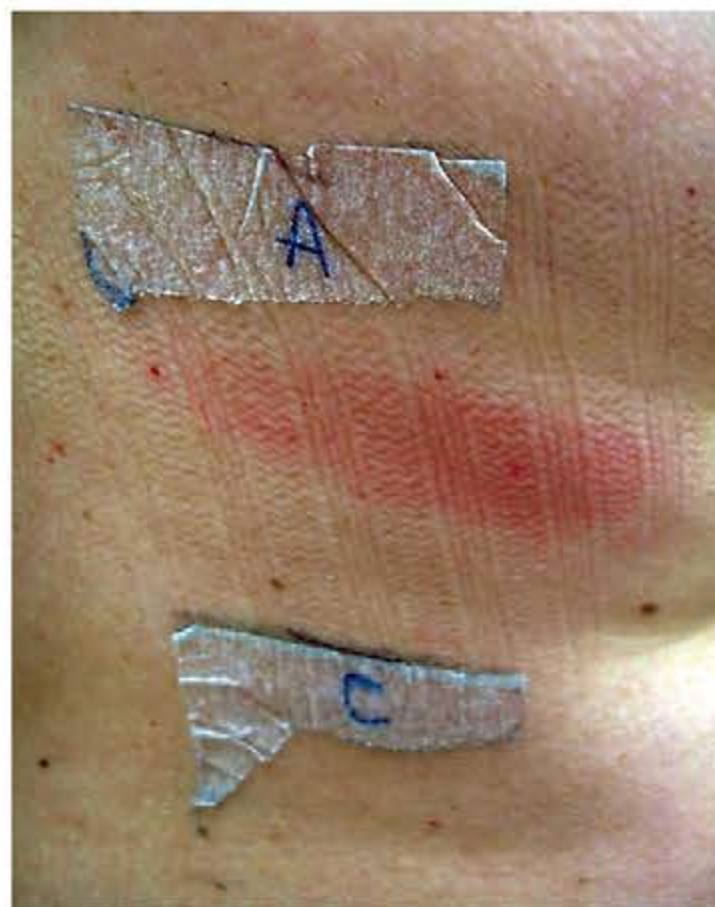


Figura 2 Teste de contato para drogas.

tum e em água, dependendo do veículo da droga suspeita³. A exceção a essa regra são as reações graves às drogas, como já comentado em item anterior.

Interpretação do teste de contato⁵

A positividade do teste de contato por drogas é baixa: varia entre 32 e 50% dependendo da droga e da doença estudada^{4,5}.

Os testes de contato geralmente são positivos com as seguintes substâncias⁴:

- ♦ antibióticos betalactâmicos;
- ♦ anti-inflamatórios não hormonais;
- ♦ SMZ-TMP;
- ♦ corticosteroides;
- ♦ derivados da heparina;
- ♦ anticonvulsivantes aromáticos;
- ♦ diltiazem.

Um teste negativo pode ocorrer por diversas razões, como⁵:

- ♦ O agente final responsável pela RAD é um metabólito da droga não formado quando aplicado na pele como droga nativa.
- ♦ Não há mecanismo imune envolvido na RAD.
- ♦ Fatores concomitantes são responsáveis pela indução de uma intolerância oral à droga, como infecções virais, não presentes à época do teste⁶.

Já um teste positivo deve ser assim interpretado⁵:

- ♦ Paciente alérgico a droga; OU
- ♦ A droga ou o excipiente são irritantes e na verdade não significa alergia. Por essa razão, é importante a realização do teste de contato em um grupo de controles; OU
- ♦ Contato passado com a droga ou seu excipiente geraram uma dermatite de contato prévia e não há relação atual nenhuma com a RAD em questão no presente.

Tabela 1 Concentrações dos testes de contato com drogas

Substância	Concentração/veículo	Reação pelo teste
Aciclovir	Forma comercial. Também em 20, 10 e 1% em petrolatum	2 casos
Amoxicilina Ampicilina Penicilinas	5% em petrolatum	Reações imediatas em casos de anafilaxia
Anestésicos locais	Não diluídos	
Captopril	1 e 10% em petrolatum	
Carbamazepina	10% em petrolatum	61 casos
Cefalosporinas	5% em petrolatum	
Cloroquina		Reações falso-positivas
Codeína	1 e 5% em petrolatum	
Clorexidina	1%	
Colchicina	10% em petrolatum; 89% falsos+	
Coxibs	10%	
Corticosteroides	Se negativos, diluir em álcool etílico	
Cotrimoxazol (SMZ-TMP)	10, 20 ou 50% em DMSO; negativos quando em petrolatum	
Desloratadina	1 e 10% em petrolatum	
Diclofenaco	1% em petrolatum	Choque anafilático
Diltiazem	10% em petrolatum	
Enoxiparina	Pura	
Estrógenos	Se negativos, diluir em álcool etílico	
Famciclovir	50% em petrolatum (como comercializado)	
Fluindiona (antivitamina K)	5 e 30% em petrolatum	
Fluoroquinolonas	30% em petrolatum ou água	
Ganciclovir	Como é; 20% em petrolatum	
Heparinas e heparinoides	Não diluídos	
Hidroxizine	10% em petrolatum	2 casos
Inibidores de bomba de prótons (prazóis)	10% em petrolatum	
Metamizole (dipirona)	1 e 10% petrolatum	97 casos

continua

Tabela 1 Concentrações dos testes de contato com drogas (Continuação)

Substância	Concentração/veículo	Reação pelo teste
Nimesulida	10% em petrolatum	
Nistatina	10% em petrolatum; 10 controles -	
Oxicams	1 ou 10% em petrolatum	
Pseudoefedrina	1% em petrolatum	
Meio de radiocontraste	Puro	
Vancomicina	0,005% em água	
Vitamina K1	10 mg/mL em óleo de oliva	

Na prática, isso equivale a dizer que um teste positivo pode confirmar a associação da droga com a reação, contudo, o teste negativo não a exclui^{2,3,5}.

Teste cutâneo com drogas

Os testes cutâneos compreendem o teste de puntura e o teste intra-dérmico⁸. São procedimentos bastante comuns na investigação de reação às drogas, porém o valor diagnóstico dos testes cutâneos para drogas não está totalmente estabelecido, existindo experiências diferentes em diversos países, tanto no que concerne à indicação como também à técnica². Os testes intra-dérmicos são considerados mais sensíveis que os testes de puntura, porém as reações por irritantes são mais comuns, podendo acarretar resultados falso-positivos².

Existem protocolos mais bem estudados na investigação de reação às drogas, como, por exemplo, os antibióticos betalactâmicos. Na maioria das drogas, porém, os protocolos de testes são pobremente validados, dificultando sua execução^{2,7,8}. O valor preditivo pode ser classificado em excelente, satisfatório ou pobre / não conhecido, como podemos visualizar na Tabela 2^{2,7,9}.

Princípios do teste cutâneo^{1,2,5,7}

- ◆ No geral, a leitura imediata do teste ocorre em 20 minutos. A leitura imediata é utilizada para investigação das reações imediatas (que ocorrem ge-

almente cerca de até 1 hora após a ingestão da droga, podendo aparecer em alguns casos em até 6 horas após a ingestão da mesma). Nas reações tardias, porém, não está estabelecido um protocolo de leitura do teste, apesar de alguns autores preconizarem uma leitura adicional às 24 horas.

- ◆ É importante a realização dos controles: positivo com histamina 10 mg/mL (técnica de puntura) e negativo com solução salina a 0,9% (mesma via que o teste).
- ◆ O teste deve ser realizado num período não inferior a 4-6 semanas da reação.
- ◆ O teste deverá ser realizado em ambiente com suporte de emergência, já que poderão ocorrer reações sistêmicas mesmo durante a realização do teste cutâneo. Deverão ser monitorados a pressão arterial, o pulso e o pico de fluxo dos pacientes^{5,7}.
- ◆ A droga que deverá ser utilizada para teste é de preferência a de via parenteral.
- ◆ O teste sempre se inicia com o teste de puntura e, se este for negativo, procede-se então ao teste intradérmico.
- ◆ Quando a droga estiver disponível apenas em comprimido, cápsula ou na forma tópica, somente o teste de contato e o teste de puntura devem ser

Tabela 2 Valor preditivo dos testes cutâneos com drogas

Excelente	Penicilinas Miorrelaxantes Soro heterólogo Enzimas
Satisfatório	Vacinas Hormônios Protamina Opiáceos Drogas perioperatórias Heparinas Anestésicos locais Sais de platina
Pobre/não conhecido	Paracetamol Sulfas Contrastes iodados Quinolonas Cefalosporinas Anti-inflamatórios

realizados na forma pura. Não há ainda protocolos validados para drogas orais. A prática é dissolver o comprimido ou cápsula em solução salina a 0,9%. É ideal a realização do teste em controles não alérgicos.

- ◆ Em caso de droga desconhecida ou não citada em trabalho anterior, o teste de puntura deverá se iniciar com concentração de 1 / 100 (10^{-2}) da droga pura, depois 1 / 10 (10^{-1}) e depois a droga pura. No teste intradérmico, a concentração inicial será 100 vezes menor (10^{-2}) que a concentração do teste de puntura.
- ◆ A localização preferencial do teste é o dorso ou a superfície volar do antebraço para os testes de puntura e a superfície volar do antebraço para o teste intradérmico (Figuras 3, 4 e 5).

As recomendações para realização do teste para droga são as mesmas dos outros testes cutâneos, ou seja: (i) sem uso de anti-histamínico por um



Figura 3 Técnica do teste intradérmico.



Figura 4 Teste cutâneo de puntura positivo para mepivacaína (M); notar que lidocaína (L) foi negativa e histamina (H), controle positivo.



Figura 5 Teste intradérmico positivo para penicilina 1/10.000. Ao lado, o controle negativo com solução salina 0,9% (SF).

período não inferior a 7 dias; (ii) sem uso de betabloqueadores ou inibidores da MAO; (iii) sem lesões cutâneas, principalmente na região do teste.

Recentemente, o ENDA⁷ publicou uma revisão das concentrações a serem utilizadas nos testes cutâneos que podem ser vistas na Tabela 3.

Interpretação

- ♦ Um teste em concentrações não irritantes positivo à droga é consistente com mecanismo alérgico, acreditando-se em alta especificidade (> 95%), porém ainda não há trabalhos suficientes para esta afirmação^{2,7,8}. A sensibilidade dos testes ainda é considerada baixa, sendo assim, um teste negativo não exclui reação à droga, devendo-se proceder a provocação^{2,7,8}.

Provocação à droga

A provocação à droga é considerada o passo final na investigação etiológica da alergia a drogas e constitui uma ferramenta útil quando os demais testes falham na determinação da possível alergia¹⁰. Para fins de determinação da etiologia, é considerada a prova padrão ouro de todos os testes, sejam eles *in vitro* ou *in vivo*^{8,10}.

Tabela 3 Concentrações utilizadas nos testes cutâneos

Classe	Droga	Punctura	Intradérmico
Betalactâmicos	Peniciloil poli-L-lisina	5 x 10 ⁻⁵ mM	5 x 10 ⁻⁵ mM
	Mistura de determinantes menores	2 x 10 ⁻² mM	2 x 10 ⁻² mM
	Benzilpenicilina	10.000 UI	10.000 UI
	Amoxacilina	20 mg/mL	20 mg/mL
	Ampicilina	20 mg/mL	20 mg/mL
	Cefalosporinas	2 mg/mL	2 mg/mL
Drogas perioperatórias	Thiopental	25 mg/mL	2,5 mg/mL
	Propofol	10 mg/mL	1 mg/mL
	Etomidato	2 mg/mL	0,2 mg/mL
	Midazolan	5 mg/mL	0,5 mg/mL
	Fentanil	0,05 mg/mL	0,005 mg/mL
	Morfina	1 mg/mL	0,01 mg/mL
	Rocurônio	10 mg/mL	0,05 mg/mL
Anticoagulantes	Heparina	Não diluída	1/10
	Heparinoides	Não diluídos	1/10
Sais de platina	Cisplatinas	10 mg/mL	1 mg/mL
	Oxaplatinas	1 mg/mL	0,1 mg/mL
	Carboplatina	1 mg/mL	0,1 mg/mL
Pirazolonas		Não diluídas	0,1 mg/mL
Coxibs		Não diluídos	0,1 mg/mL
Biológicos	Etanercept	25 mg/mL	5 mg/mL
	Infliximab	10 mg/mL	10 mg/mL
Anestésicos locais		Não diluídos	1/10
Contrastes	Iodados	Não diluídos	1/10
	Gadolíneo	Não diluído	1/10
Inibidores de bomba (prazóis)		Não diluídos	40 mg/mL

Embora recomendada por alguns *guidelines*^{2,7,8}, a provocação pode representar um risco potencial para o paciente e deve ser realizada em centros bem aparelhados, sob cuidados de um profissional bem treinado.

Princípios da provocação à droga^{2,8,12}

- ♦ A forma mais comum de provocação à droga é a provocação graduada, ou seja, pela administração de doses mais baixas que as utilizadas terapêuticamente, crescendo-se as doses a intervalos regulares até a dose terapêutica. Durante esse período, a reação à medicação é observada.
- ♦ Um início típico de uma prova de provocação ocorre com 1/10 da dose terapêutica da droga, porém em certas situações, como na suspeita de anafilaxia, a dose de início pode ser 1/100 da dose.
- ♦ A provocação pode demorar horas ou dias, dependendo da droga estudada, existindo protocolos específicos para drogas como betalactâmicos e ácido acetilsalicílico.
- ♦ Como nos demais procedimentos *in vivo*, as precauções quanto a local com atendimento de urgência já citadas deverão ser respeitadas.
- ♦ A prova de provocação deve ser placebo-controlada, ou seja, iniciada com uma substância inerte para que se evite o efeito Nocebo, que é a capacidade de uma substância de levar a efeitos negativos¹³. Um estudo com 600 pacientes na Itália mostrou que a ocorrência de efeito Nocebo durante uma provocação oral foi de 27%¹³.

Riscos e contraindicações¹⁴

Apesar do receio nas provas de provocação, algumas provas são consideradas de menor risco:

- ♦ provocação à penicilina em pacientes com teste cutâneo a droga negativo;
- ♦ provocação a cefalosporinas de 2ª e 3ª geração em pacientes alérgicos a penicilina;
- ♦ provocação a anestésicos locais.

Outras provocações são consideradas de alto risco:

- ♦ provocação com anti-inflamatórios não hormonais em pacientes com alergia respiratória (asma por aspirina);
- ♦ pacientes com sintomas sugestivos de anafilaxia.

São contraindicadas: provocação em pacientes com reações a drogas sistêmicas, incluindo anafilaxia que resulta em risco de vida; e especialmente reações que envolvem mecanismo mediado por células T ou citotoxicidade, ou seja, DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, NET e eritrodermias, pelo risco de fatalidade durante a provocação.

Um estudo retrospectivo recente de Kao et al. mostrou que de 123 provocações realizadas em um centro especializado, 20 pacientes tiveram sintomas subjetivos (não confirmados, como alergia a droga por achados físicos) e apenas 1 provocação com resultado positivo, mostrando que em geral a provocação à droga é um procedimento considerado seguro desde que os procedimentos da realização de teste cutâneo prévio e exclusão de casos graves ou sistêmicos sejam realizados⁹.

Interpretação dos resultados

Um teste de provocação positivo confirma a alergia à droga. É considerada reação positiva o aparecimento de qualquer sinal objetivo (diminuição de pressão arterial, aumento de frequência cardíaca, diminuição do pico de fluxo, aparecimento de rinite, conjuntivite, asma, urticária, exantema, angioedema ou anafilaxia)¹².

Existem ainda algumas controvérsias sobre o teste de provocação negativo, principalmente nas reações não imediatas às drogas¹⁰. Hjortlund et al. conduziram um estudo em pacientes com RAST, teste cutâneo e provocação negativos para betalactâmicos, utilizando a droga por um período de 7 dias em dose terapêutica. Em 5,7% desenvolveu-se uma reação após o uso prolongado da droga¹⁴. Apesar deste e de alguns outros trabalhos publicados, a provocação à droga permanece como o teste “padrão ouro” na investigação do paciente com reação à droga^{9,12}.

Indiscutivelmente, a provocação à droga é uma ferramenta importante quando o paciente utiliza múltiplas drogas e apresenta reação, no caso de crianças com diagnóstico de alergia a betalactâmicos que apresentam suspeita de exantema ou urticária, que na maioria dos casos se deve a infecção viral ou infecção associada a uso de antibióticos, e na investigação de reação a anti-inflamatórios não hormonais¹⁰.

Referências bibliográficas

1. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:80-90.
2. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-273. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.002.
3. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. European Society of Contact Dermatitis Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001 Dec;45(6):321-8.
4. Friedmann PS, Arden-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):291-6.
5. Barbaud A. Place of drug skin tests in investigating systemic cutaneous drug reactions. In: Pichler WJ. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p.366-79.
6. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions – a 20-year review. *Contact Dermatitis*. 2011;65(4):195-201.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
8. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al.; BSACI. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):43-61.
9. Kao L, Rajan J, Roy L, Kavosh E, Khan DA. Adverse reactions during drug challenges: a single US institution's experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(2):86-91.
10. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: update and novel approaches. *Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9:12.
11. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al.; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-63.
12. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140:1001-6.
13. Liccardi G, Senna G, Russo M, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:104-7.
14. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Eller E, Poulsen JM, Borch JE, Bindselev-Jensen C. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:307-12.

Diagnóstico *in vitro* das reações às drogas

Paulo Ricardo Criado

Roberta Fachini Jardim Criado

Uma mesma droga pode causar vários tipos de reações imunológicas e, conseqüentemente, causar vários tipos de manifestações clínicas, dificultando a padronização de um teste laboratorial que permita realizar o diagnóstico de todos os tipos de reação e englobar todos os tipos de drogas¹.

A realização da investigação etiológica da reação a droga é complexa, já que não existe exame ou teste padronizado; alguns exames são considerados caros e estão restritos a centros com equipamentos como citômetro de fluxo, e o único teste considerado padrão-ouro é a provocação à droga¹.

Ao mesmo tempo, a não realização do diagnóstico de reação às drogas pode expor o paciente ao risco de uma nova exposição¹.

O diagnóstico *in vitro* das reações às drogas pode ser considerado um método seguro de investigação do paciente e pode ser realizado mesmo em pacientes com suspeita de reação grave².

Exames solicitados durante a fase aguda da reação às drogas

As reações às drogas podem ocorrer durante diversos tipos de tratamentos, incluindo biológicos, quimioterápicos, antibióticos, fitoterápicos e com vitaminas. Cabe ao médico, portanto, o reconhecimento dos sintomas iniciais da reação à droga e a suspensão da mesma se houver o reconhecimento da reação³.

Existem exames que podem ser solicitados quando há suspeita de reação à droga durante a fase aguda da mesma, seja para corroborar o diagnóstico, seja para auxiliar na detecção do comprometimento de outros órgãos³. São eles:

- ◆ Dosagem de triptase sérica no caso das anafilaxias.
- ◆ Hemograma com contagem de eosinófilos no caso de exantema.
- ◆ VHS.
- ◆ PCR.
- ◆ Componentes do complemento sérico e crioglobulinas no caso de doença do soro e vasculites.
- ◆ Provas de função hepática e renal.
- ◆ Raio X do tórax.
- ◆ Hemograma com contagem de plaquetas.
- ◆ PCR.

Esses exames auxiliam no diagnóstico do acometimento sistêmico das RADS e devem ser obtidos nos casos de exantemas, vasculites e na suspeita

Tabela 1 Reações adversas às drogas e exames complementares pertinentes

Tipo de manifestação	Exames	Necessidade de internação
Anafilaxia	Hemograma	Sim
Angioedema	Triptase sérica	Se em evolução
Urticária	IgE?	Não
Exantemas	Hemograma Eosinófilos Provas de função hepática	Somente se > 60% área corpórea ou dor
Vasculites Doença do soro-símile	Complemento sérico Crioglobulinas Hemograma, função renal, RX de tórax	Sim
DRESS	Hemograma, eosinófilos, provas de função hepática, provas de função renal, RX de tórax	Sim
NET/SSJ	Hemograma, eosinófilos, provas de função hepática, provas de função renal, RX de tórax Avaliação oftalmológica Hemoculturas Culturas de pele	Sim

de NET/síndrome de Stevens-Johnson². Na Tabela 1 encontram-se as reações adversas e os exames complementares mais frequentemente indicados na sua avaliação diagnóstica⁴.

É importante ressaltar que os testes para diagnóstico etiológico da reação à droga não devem ser solicitados durante a fase aguda da reação, quando o sistema imune está fortemente ativado, assim uma forte proliferação das células e podendo provocar um diagnóstico falso-positivo.^{3,4}

Testes laboratoriais para diagnósticos etiológicos

Como já citado, não existe teste laboratorial padrão-ouro para diagnóstico de reação à droga. Porém, vários testes laboratoriais têm surgido na tentativa de facilitar o diagnóstico da reação⁴.

Em geral, os testes diagnósticos laboratoriais devem ser realizados, segundo vários autores, em torno da 4^a à 6^a semana após a reação.^{2,4,5}

Torna-se importante salientar que o teste irá depender primariamente do tipo de reação apresentada pelo paciente, de forma que alguns testes utilizados no diagnóstico de reações imediatas à droga, como urticária, angioedema e anafilaxia, têm pouco ou nenhum valor para as reações tardias como exantema, DRESS, NET e outras⁵. Os tipos de testes utilizados e suas indicações podem ser vistos no Tabela 2^{2,4,5}.

Dosagem de IgE específica

As manifestações típicas em que a dosagem de IgE específica se faz necessária são as anafilaxias, os angioedemas e as urticárias, como visto na Tabela 2, quando há suspeita de alergia do tipo I mediada pela IgE^{6,7}.

Vários ensaios foram desenvolvidos para diagnóstico da IgE específica. Eles são baseados na detecção do antígeno (hapteno-carregador) ligado à IgE. Esse fato é uma desvantagem do método, já que apenas antibióticos, alguns relaxantes musculares, insulinas e alguns anti-inflamatórios são capazes de formar um complexo antígeno-carregador, podendo assim ser diagnosticados pelo método^{2,6,7}.

Os ensaios mais conhecidos são o radioimunoensaio (RAST), que foi o pioneiro e que praticamente é associado no Brasil à detecção de IgE específica. Nesse ensaio, a IgE específica está ligada a um radioimunoisótopo^{2,7}.

Tabela 2 Tipos de teste *in vitro* utilizado⁴

Manifestação	Mecanismo	Tipo de teste
Anafilaxia	IgE	RAST, Immunocap
Urticária	Vários	RAST, liberação de histamina de basófilos, ativação de CD203 e CD63, basófilos, dosagem de proteína básica maior
Exantema DRESS	Linfócitos T citotóxicos (CD4, CD8)	Proliferação linfocitária
Necrólise epidérmica tóxica SSJ	Linfócitos CD4, CD8 FAS-FASL	Proliferação linfocitária Dosagem de granzima, perforina

Os ensaios enzimáticos (ELISA) e os ensaios ligados a fluoroenzimáticos (FEIA-IMMUNOCAP) se baseiam na IgE ligada a enzimas. Esses métodos têm substituído o uso de radioimunoisótopos, pois aumentam a sensibilidade do método e não usam radioisótopos. Os ensaios fluoroenzimáticos que estão comercialmente disponíveis no Brasil têm a vantagem de permitir a realização da quantificação da IgE específica por meio de uma curva. Desse modo, a IgE pode ser quantificada de 0,01 a 100 kU/L. Geralmente, níveis maiores que 0,35 kU/L são considerados positivos. Têm também a já citada vantagem de não requerer radioisótopos que os primeiros ensaios requeriam^{5,6}.

No caso das penicilinas, em alguns estudos com dosagem de IgE específica com ensaios enzimáticos ou fluoroenzimáticos os testes mostram alta especificidade (97-100%), mas baixa sensibilidade (29-68%)². Vale então dizer que IgE específica presente para penicilina é altamente preditiva de alergia a penicilina; a ausência de IgE específica não afasta alergia². No caso das cefalosporinas, porém, a sensibilidade é baixa, em torno de 20%. Cabe ressaltar que para muitos antibióticos dessa classe os métodos utilizados necessitam de validação⁷.

No caso dos relaxantes musculares, a sensibilidade é de 68 a 86%, dependendo da droga estudada. A especificidade foi de 93% para o rocurônio e de 100% para todos os outros relaxantes⁷.

Na prática, pode ser utilizada como uma avaliação inicial nos pacientes com reação IgE-dependente à droga. Em comparação aos testes cutâneos e à prova de provocação, que são abordados em outro capítulo, a dosagem de IgE específica mostra-se menos sensível, porém bastante específica⁷. Deve ser realizada principalmente em pacientes que apresentem reações graves IgE-

-dependentes à droga, nos quais os testes cutâneos e a prova de provocação devem ser cuidadosamente avaliados⁷.

Testes de proliferação linfocitária

O envolvimento das células T nas reações às drogas tem sido amplamente revisado há anos^e. Elas não são somente células que interagem durante o processo de reconhecimento do antígeno, mas também, como hoje se sabe, são células efectoras na resposta imune, produzindo dano celular e inflamação⁴. O papel da célula T pode ser observado nas diversas reações às drogas não imediatas como os exantemas, NET/ síndrome de Stevens-Johnson e pustulose exantemática aguda generalizada^{4,8}.

Os testes de proliferação linfocitária têm sido utilizados nos últimos 20 anos para o diagnóstico das reações não imediatas à droga⁵. Em estudo da WAO (Organização Mundial de Alergia) publicado em 2011, observou-se que os testes de proliferação linfocitária têm sido utilizados principalmente na Europa como auxiliar diagnóstico na suspeita de reações à droga⁹. As vantagens do ensaio são óbvias, já que evita a exposição do paciente à droga suspeita^{5,9}.

A técnica consiste no isolamento de células mononucleares do sangue periférico do paciente que são incubadas com concentrações crescentes da droga suspeita em condições de proliferação das mesmas, levando à produção de citocinas, em especial IL2⁵.

O processo de incubação dura 6 dias e a proliferação linfocitária é avaliada pela incorporação de 3H timidina, que mostra o reconhecimento específico do linfócito; porém, em estudos mais recentes tem sido utilizada a citometria de fluxo com fluoresceínas⁴. Maiores detalhes sobre o método podem ser visualizados na Figura 1⁵.

Os estudos com esta metodologia são bastante diversos e dependem da droga estudada. As mais estudadas são os betalactâmicos, com uma sensibilidade do ensaio que varia de 57 a 64%, com especificidade de 92%^{4,5,7}. Outras drogas bastante estudadas são os anticonvulsivantes, com uma sensibilidade em torno de 70%⁷. A dificuldade na padronização do teste reside no fato que muitos pacientes apresentam reações graves, dificultando a realização de provocação, considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de reação a drogas⁴.

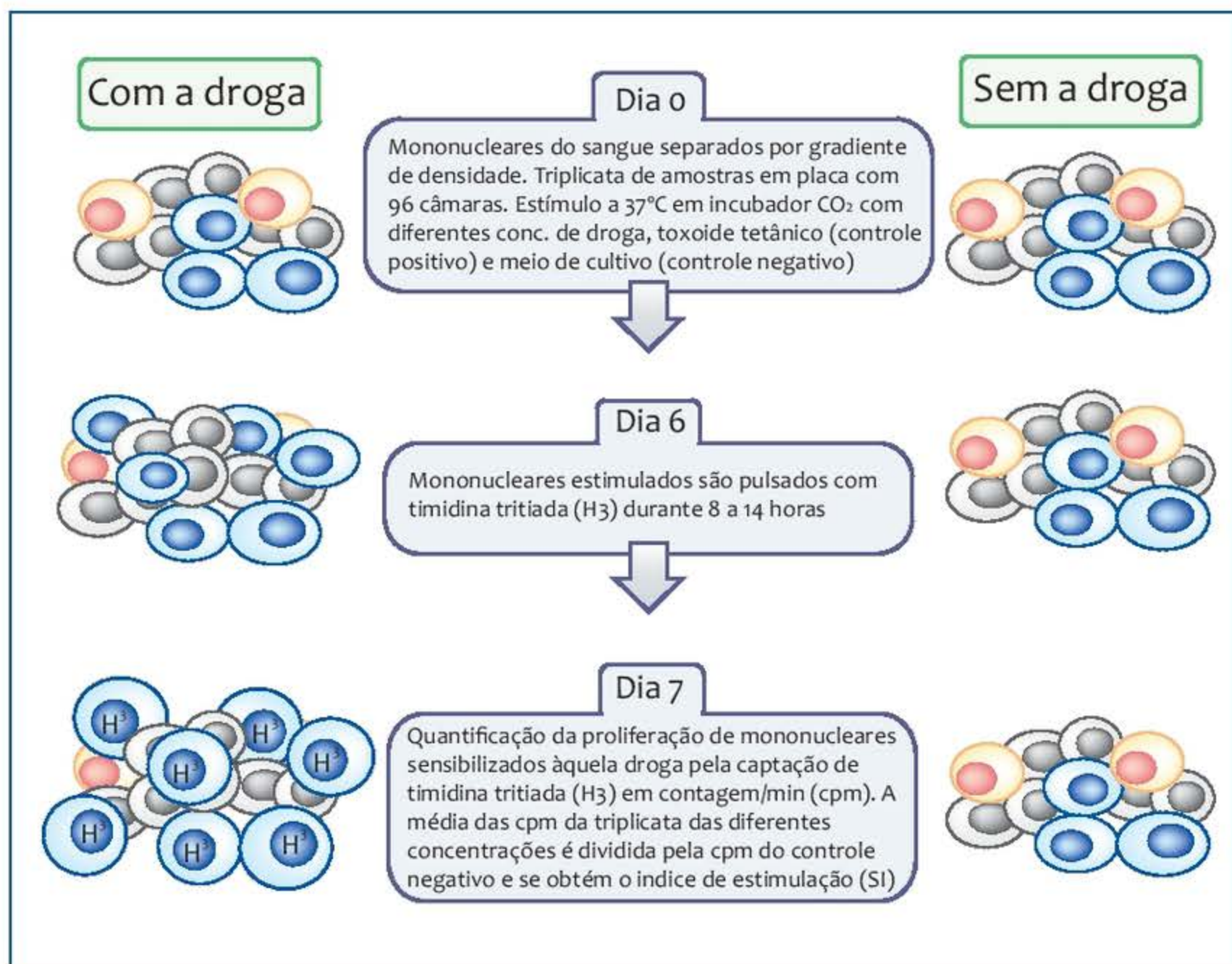


Figura 1 Teste de proliferação linfocitária com a droga suspeita.

A proliferação linfocitária nunca deve ser realizada durante a fase aguda da reação, pois o sistema imunológico está fortemente ativado, gerando a possibilidade de testes falso-positivos. O período ideal para sua realização é em torno de 6 semanas⁵.

Não se sabe no presente momento até quanto tempo depois podemos realizar o teste. Alguns autores observaram em estudos reatividade a antibióticos betalactâmicos até 12 anos após o episódio da reação à droga⁷.

Teste de ativação basofílica (BAT)

Os basófilos são células sanguíneas capazes de liberar o conteúdo de seus grânulos após um estímulo antigênico¹⁰. Moléculas como CD63 e CD203c são expressas na membrana celular após ativação⁴. O teste de ativação basofílica consiste na quantificação por citometria de fluxo das altera-

ções dos receptores de ativação dos basófilos (CD63 e CD203 c)¹⁰. O CD63 está relacionado com a degranulação de basófilos e o CD203c, com a ativação propriamente dita dos basófilos⁷.

O basófilo é obtido de doadores sãos e depois é realizada a incubação com o soro do paciente com suspeita de reação (Figura 2)¹¹. O teste depende da ligação do antígeno a duas moléculas adjacentes de IgE ou da ativação via sistema complemento ou via farmacológica que leva à ativação do basófilo e expressão dos marcadores^{10,11}.

O método é realizado somente em alguns centros especializados⁴. A sensibilidade e a especificidade dos estudos têm sido bastante variáveis e ainda é um método não totalmente padronizado¹⁰. O teste utilizando o CD63 possui uma melhor padronização, sendo amplamente utilizado em várias doenças⁷. O CD203c pode aumentar a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivos e negativos do método, mas ainda exige maiores investigações^{7,11}.

Seu estudo é particularmente importante no diagnóstico das reações anafilactoides a anti-inflamatórios não hormonais¹². Pode ser empregado também nas reações imediatas a bloqueadores neuromusculares, antibióticos betalactâmicos e radiocontrastes¹⁰.

Teste de estimulação antigênica celular (CAST-TEST)

Alternativa ao teste de ativação basofílica, o CAST baseia-se na liberação de sulfidoleucotrienos no sobrenadante após a estimulação basofílica⁷.

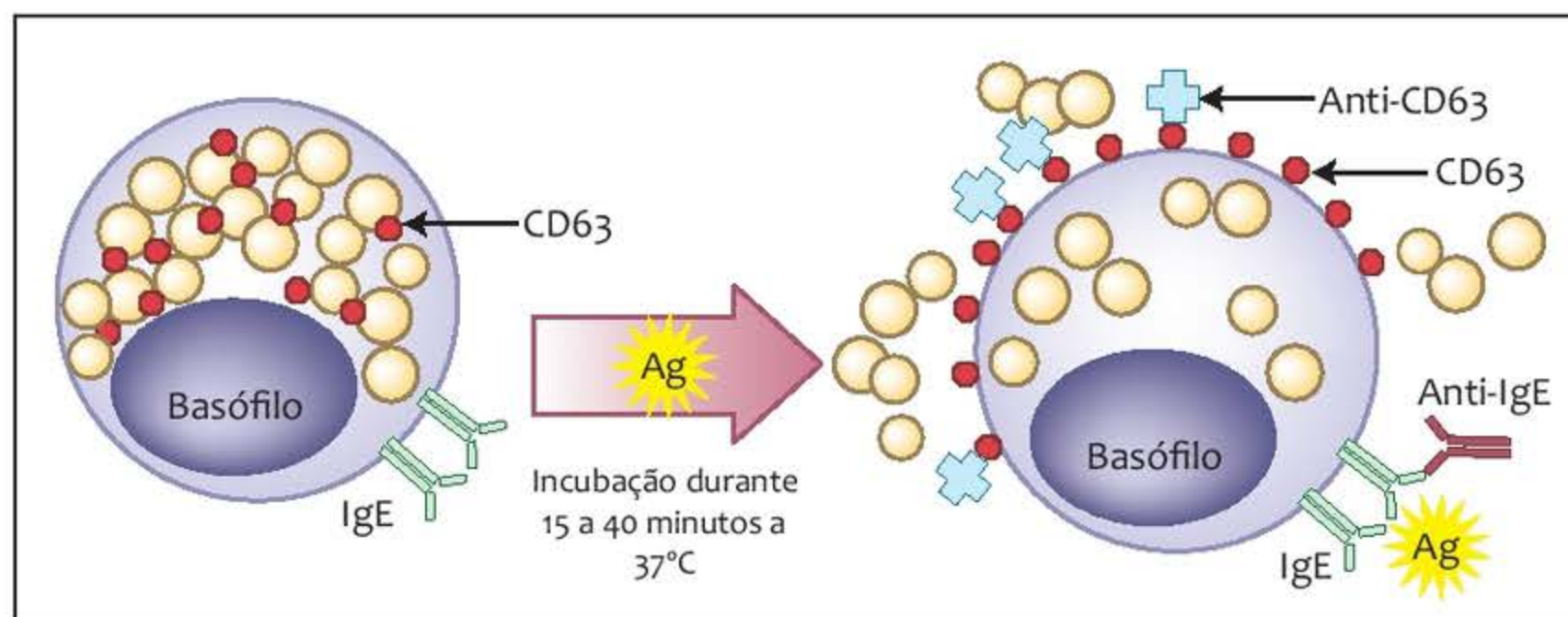


Figura 2 Teste de estimulação basofílica com a droga (antígeno).

A técnica tem sido utilizada há muitos anos, principalmente na investigação de reação a anti-inflamatórios não hormonais, mas não traz vantagens na sensibilidade e/ou especificidade quando comparada ao BAT^{7,10}. A única vantagem real é o fato de não ser necessária a citometria de fluxo, o que torna o método menos dispendioso⁷.

Referências bibliográficas

1. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29:405-18.
2. Solensky R, Khan DA, Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73.
3. Bircher AJ. Approach to the patient with a hypersensitivity reaction – clinical perspectives. In: Pitchler WJ. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 352-65.
4. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa P, Garcia-Aviles MC, Fernandez J, Torres MJ, on behalf of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC) Immunology and Drug Allergy Committee. In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:213-24.
5. Beeler A, Pichler A. In vitro tests of cell mediated drug hypersensitivity. In: Pitchler WJ. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 380-90.
6. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62:47-52.
7. Gómez E, Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Immunologic evaluation of drug allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012 September;4(5):251-63.
8. Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome – alternatives for lymphocyte transformation test. *J Clin Exp Allergy*. 2013 Sep;43(9):1027-37.
9. Thong BY-H, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A World Allergy Organization International survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity. *WAO Journal* 2011;4:257-70
10. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29:555-6.
11. Sanz ML, Gamboa PM, de Weck AL. In vitro tests. Basophil activation test. In: Pitchler WJ. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 391-402.
12. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. and members of the ENDA group. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(5):355-69.

Sinopse das reações tegumentares adversas e drogas relacionadas

Sinopse das reações tegumentares adversas e drogas relacionadas

Priscila Ramos Lota
Denis Ricardo Miyashiro

Acantose nigricante		
Amprenavir	Estrógenos	Metiltestosterona
Azatioprina	Gemfibrozil	Niacina
Contraceptivos orais	Heroína	Niacinamida
Corticosteroides	Insulina	Somatropina
Dietilstilbestrol	Lítio	Tioridazina

Angioedema			
Acetaminofeno	Amitriptilina	Benazepril	Cefaclor
Acetilcisteína	Amoxicilina	Betaxolol	Cefadroxil
Aciclovir	Ampicilina	Bevacizumabe	Cefalexina
Ácido ascórbico	Anfotericina B	Bismuto	Cefepima
Ácido mefenâmico	Anlodipino	Bisoprolol	Cefoxitina
Ácido nalidíxico	Aprepitant	Bleomicina	Cefprozil
Adalimumabe	Aprotinina	Bromfeniramina	Ceftazidima
Aldesleukin	Asparaginase	Bupropiona	Ceftriaxona
Alefcept	Aspartame	Cafeína	Cefuroxime
Alemtuzumab	Aspirina	Candesartana	Celecoxibe
Alopurinol	Atomoxetina	Captopril	Cetirizina
Alteplase	Azatadina	Carbamazepina	Cetoconazol
Aminoglutetimida	Azatioprina	Carisoprodol	Cetoprofeno
Aminossalicilato de sódio	Azitromicina	Carteolol	Cetorolaco
Amiodarona	Aztreonam	Carvedilol	Cianocobalamina

Angioedema (Continuação)			
Ciclamato	Dipiridamol	Hialuronidase	Metformina
Ciclobenzaprina	Disopiramida	Hidralazina	Meticilina
Ciclofosfamida	Docetaxel	Hidrato de cloral	Metilfenidato
Ciclosporina	Doxiciclina	Hidroclorotiazida	Metoclopramida
Cimetidina	Doxorrubicina	Hidroxidoroquina	Metoprolol
Ciprofloxacino	Echinacea	Hidroxizine	Metronidazol
Cisplatina	Enalapril	Ibuprofeno	Miconazol
Clonazepam	Enoxaparina	Imiglucerase	Midazolam
Clonidina	Epoetina alfa	Imipenem/cilastina	Minociclina
Clopidogrel	Eprosartan	Imipramina	Mitomicina
Clorambucil	Esomeprazol	Indapamida	Mitotane
Cloranfenicol	Estrógenos	Indometacina	Moexiprol
Clordiazepoxida	Etambutol	Insulina	Montelukast
Clorfeniramina	Etodolaco	Interferons, alfa-2	Nabumetona
Cloroquina	Famotidina	Intraconazol	Naloxone
Clorpromazina	Fenitoína	Iodeto de potássio	Naproxeno
Clorpropamida	Fenobarbital	Isoniazida	Neomicina
Clorzoxazona	Fenolftaleína	Isotretinoína	Nifedipina
Cloxacilina	Fenoprofeno	Labetalol	Nitrofurantoína
Cocaína	Fluconazol	Lamivudina	Nitroglicerina
Codeína	Flufenazina	Lamotrigina	Norfloxacina
Colchicina	Fluorouracil	Levamisol	Ofloxacina
Contraceptivos orais	Fluoxetina	Levobupivacaína	Olanzapina
Corticosteroides	Flurbiprofeno	Levotiroxina	Olmesartana
Cotrimoxazol	Fluvoxamina	Lidocaína	Omeprazol
Dacarbazina	Formoterol	Lincomicina	Ondansetron
Danazol	Fosfomicina	Lisinopril	Ouro e componentes de ouro
Daunorrubicina	Fosinopril	Lítio	Oxacilina
Deferoxamina	Gatifloxacina	Loratadina	Oxaliplatina
Dexclorfeniramina	Gemifloxacina	Losartan	Oxcarbazepina
Diazepam	Genfibrozil	Mebendazol	Oxitetraciclina
Diclofenaco	Glucagon	Meclizina	Paclitaxel
Dietilstilbestrol	Glutamato monossódico	Medroxiprogesterona	Pamidronato
Difenidramina	Griseofulvina	Melfalam	Pantoprazol
Difenoxilato	Haloperidol	Meloxicam	Paracetamol
Digoxina	Halotano	Meperidina	Paroxetina
Diltiazem	Heparina	Mesna	Peg-interferon alfa-2B
Dimenidrato	Heroína	Metadona	Penicilina

Pentoxifilina	Quetiapina	Sulfassalazina	Trandolapril
Perindopril	Quinapril	Sulfato de protamina	Trastuzumab
Peróxido de benzoíla	Quinidina	Sulfitos	Trazodona
Pioglitazona	Quinina	Sumatriptano	Trifluoperazina
Piperacilina	Ramipril	Tacrolimus	Trimetrexato
Pirilamina	Ranitidina	Tansulosina	Tripolidina
Pirimetamina	Riboflavina	Telitromicina	Vacina para anthrax
Piroxicam	Rifampicina	Telmisartan	Vacina para hepatite B
Pravastatina	Risperidona	Tenecteplase	Valsartana
Prazosina	Ritonavir	Terbinafina	Vancomicina
Primaquina	Rituxímab	Terfenadina	Vasopressina
Procainamida	Rofecoxib	Tetraciclina	Verapamil
Progestinas	Salmeterol	Tiabendazol	Vimblastina
Prometazina	Sertralina	Tiamina	Vincristina
Propafenona	Sinvastatina	Ticarcilina	Voriconazol
Propiltiouracil	Sirolimo	Ticlopidina	Warfarina
Propofol	Sorafenibe	Timolol	Zalcitabina
Propranolol	Streptomicina	Tiopental	Ziprasidona
Protamina	Streptoquinase	Tioridazina	
Protriptilina	Sucralfato	Tiotrópio	
Pseudoefedrina	Sulfametoxazol	Tramadol	

Cabelos – alopecia			
Acetaminofeno	Amitriptilina	Azatioprina	Cabergolina
Aciclovir	Anagrelide	Bendroflumetiazida	Capecitabina
Ácido nalidíxico	Anastrozol	Betaxolol	Captopril
Ácido valproico	Androstenediona	Bevacizumab	Carbamazepina
Acitretin	Anfotericina B	Bexaroteno	Carboplatina
Albendazol	Anlodipino	Bicalutamida	Carmustina
Aldesleukin	Aprepitant	Bismuto	Carteolol
Alopurinol	Aripiprazol	Bisoprolol	Carvedilol
Altretamina	Arsênico	Bleomicina	Celecoxibe
Amantadina	Asparaginase	Brinzolamida	Cetirizine
Amiloride	Aspirina	Bromocriptina	Cetoconazol
Aminofilina	Atazanavir	Bupropiona	Cetoprofeno
Aminossalicilato de sódio	Atenolol	Buspirona	Cetuximabe
Amiodarona	Atorvastatina	Bussulfan	Ciclobenzaprina

Cabelos – alopecia (Continuação)			
Ciclofosfamida	Dopamina	Genfibrozil	Lítio
Ciclosporina	Doxazosina	Gentamicina	Lomustina
Cidofovir	Doxorrubicina	Gramisetron	Loperamida
Cimetidina	Duloxetina	Haloperidol	Loratadina
Cisplatina	Efavirenz	Halotano	Lorazepam
Citalopram	Eflornitina	Heparina	Losartan
Citarabina	Enalapril	Hidromorfona	Lovastatina
Clofibrato	Enoxaparina	Hidroxiclороquina	Maprotilina
Clomifeno	Epinefrina	Hidroxiureia	Mebendazol
Clomipramina	Epirubicina	Ibuprofeno	Medroxiprogesterona
Clonazepam	Epoetina alfa	Ifosfamida	Mefloquina
Clonidina	Erlotinibe	Imipramina	Melfanal
Clorambucil	Escitalopram	Indinavir	Memantina
Cloranfenicol	Esemestane	Indometacina	Mercaptopurina
Clordiazepóxido	Esmolol	Interferon beta-1A	Mesalazina
Cloroquina	Espironolactona	Interferon beta-1B	Metformina
Clorotiazida	Estrógenos	Interferons, alfa-2	Metildopa
Clorpropamida	Etambutol	Intraconazol	Metilfenidato
Clortalidona	Etiodronato	Ipratrópio	Metiltestosterona
Colchicina	Etionamida	Irinotecan	Metisergida
Condroitina	Etodolaco	Isoniazida	Metoprolol
Contraceptivos orais	Etoposide	Isotretinoína	Metotrexato
Corticosteroides	Famotidina	Labetalol	Micofenolato
Dacarbazina	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Lamivudina	Minociclina
Dactinomicina	Fenitoína	Lamotrigina	Minoxidil
Dalteparina	Fenofibrato	Lansoprazol	Misoprostol
Danazol	Fenoprofeno	Leflunomida	Mitomicina
Daunorrubicina	Finasterida	Letrozol	Mitotate
Diazóxido	Fluconazol	Leucovorin	Mitoxantrona
Diclofenaco	Fludarabina	Leuprolide	Nabumetona
Didanosina	Fluorouracil	Levamisol	Nadolol
Dietilstilbestrol	Fluoxetina	Levobetaxolol	Naltrexone
Digoxina	Flurbiprofeno	Levobunolol	Naproxeno
Diltiazem	Fluvoxamina	Levodopa	Naratriptano
Disopiramida	Gabapentina	Levotiroxina	Neomicina
Docetaxel	Ganciclovir	Liotironina	Nifedipina
Donepezil	Gencitabina	Lisinopril	Nimodipina

Nitrofurantoína	Piroxicam	Rofecoxib	Tolcapone
Nortriptilina	Pravastatina	Ropinirol	Topiramato
Octreotida	Prazosin	Saquinavir	Topotecano
Olanzapina	Probenecid	Selegilina	Trazodona
Omeprazol	Progestinas	Selênio	Urofolitropina
Ondansetron	Propafenona	Sertralina	Ursodiol
Ouro e componentes de ouro	Propiltiouracil	Sinvastatina	Vacina para anthrax
Oxaliplatina	Propranolol	Sotalol	Vacina para hepatite B
Oxcarbazepina	Protriptilina	Sulfassalazina	Vasopressina
Paclitaxel	Quetiapina	Tacrine	Venlafaxina
Pantoprazol	Quinapril	Tacrolimo	Verapamil
Paroxetina	Quinidina	Talidomida	Vimblastina
Pegfilgrastim	Rabeprazol	Tamoxifeno	Vincristina
Peg-interferon alfa-2B	Ramipril	Terbinafina	Vitamina A
Penicilamina	Ranitidina	Terfenadina	Voriconazol
Penicilinas	Ribavirina	Testosterona	Warfarina
Pentosan	Riluzol	Timolol	Zalcitabina
Pergolide	Risperidona	Tioguanina	Zaleplon
Pindolol	Ritonavir	Tioridazina	Zidovudina
Pirimetamina	Rivastigmina	Tizanidina	Ziprasidona

Cabelos – alopecia areata			
Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Propranolol
Carboplatina	Fenobarbital	Interferons, alfa-2	Ribavirina
Ciclosporina	Fluvoxamina	Leflunomida	Rifampicina
Clomipramina	Haloperidol	Lítio	Terbinafina
Contraceptivos orais	Imipramina	Paclitaxel	Tretinoína

Cabelos – hipertricose			
Amantadina	Clomifeno	Fenitoína	Selegilina
Amiodarona	Clomipramina	Gefitinibe	Tacrolimo
Basiliximab	Corticosteroides	Interferons, alfa-2	Tamoxifeno
Betaxolol	Dantrolene	Latanoprost	Tioridazina
Bimatoprost	Diazóxido	Leuprolide	Verapamil
Cetirizina	Doxazosin	Minoxidil	Zidovudina
Cetuximabe	Epoetina alfa	Psoralênicos	
Ciclosporina	Erlotinibe	Ribavirina	
Citalopram	Estreptomicina	Risperidona	

Cabelos – hirsutismo			
Acetazolamida	Dietilstilbestrol	Isotretinoína	Progestinas
Aminoglutetimida	Diltiazem	Lamotrigina	Sertralina
Androstenediona	Donepezil	Lorazepam	Sirolimo
Bimatoprost	Espironolactone	Medroxiprogesterona	Tacrolimo
Bupropiona	Estrógenos	Metiltestosterona	Tamoxifeno
Clonazepam	Fenitoína	Minoxidil	Testosterona
Contraceptivos orais	Fluoxetina	Olanzapina	Venlafaxina
Corticosteroides	Genfibrozil	Penicilamina	
Danazol	Interferon beta-1B	Pergolida	

Candidíase			
Ácido zoledrônico	Ceftriaxona	Gatifloxacina	Ofloxacina
Ampicilina	Cefuroxime	Gemifloxacina	Olanzapina
Aripiprazol	Celecoxibe	Griseofulvina	Pamidronato
Basiliximab	Ciprofloxacina	Heroína	Paroxetina
Cefaclor	Clorotianiseno	Imipenem/cilastina	Piperacilina
Cefadroxila	Contraceptivos orais	Infliximab	Quetiapina
Cefalotina	Corticosteroides	Interferons, alfa-2	Quinupristina/dalfopristina
Cefepima	Danazol	Lansoprazol	Riluzol
Cefoperazona	Doxiciclina	Levofloxacino	Saquinavir
Cefotaxima	Ertapenem	Linezolida	Telitromicina
Cefoxitina	Esomeprazol	Metotrexato	Tetraciclina
Cefpodoxima	Famotidina	Metronidazol	Tiotrópio
Cefprozil	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Minociclina	Tizanidina
Ceftazidima	Fluoxetina	Moxifloxacina	Venlafaxina

Candidíase oral			
Amoxicilina	Cefprozil	Interferon beta-1B	Piperacilina
Ampicilina	Ceftazidima	Linezolida	Quinupristina/dalfopristina
Aripiprazol	Cefuroxime	Mesalazina	Riluzol
Atovaquone	Cidofovir	Meticilina	Ritonavir
Beflunomida	Ciprofloxacino	Micofenolato	Salmeterol
Capecitabina	Claritromicina	Mirtazapina	Sirolimo
Cefaclor	Cloxacilina	Olanzapina	Tacrolimo
Cefadroxil	Corticosteroides	Omeprazol	Ticarcilina
Cefalexina	Eritromicina	Oxacilina	Toxina botulínica (A e B)
Cefazolina	Ertapenem	Palivizumab	
Cefepima	Gatifloxacina	Pantoprazol	
Cefpodoxime	Griseofulvina	Penicilinas	

Candidíase vulvovaginal			
Acitretin	Ceftazidima	Leflunomida	Sibutramina
Ampicilina	Celecoxibe	Lomefloxacina	Telitromicina
Aripiprazol	Dietilstilbestrol	Metronidazol	Tizanidina
Aztreonam	Ertapenem	Norfloxacina	Toxina botulínica (A e B)
Cefixime	Estrógenos	Paroxetina	Venlafaxina
Cefpodoxime	Lamotrigina	Ropinirol	

Dermatite			
Acetaminofeno	Azelastina	Cetoprofeno	Corticosteroides
Acetilcisteína	Azitromicina	Cetorolaco	Cotrimoxazol
Aciclovir	Badlofeno	Chicória	Dacarbazina
Ácido aminolevulínico	Benazepril	Cianocobalamina	Dactinomicina
Ácido fólico	Bendroflumetiazida	Ciclobenzaprina	Dantrolene
Ácido hialurônico	Benzalcônio	Ciclofosfamida	Daptomicina
Ácido valproico	Bergamota	Cimetidina	Daunorrubicina
Acitretina	Betacaroteno	Cisplatina	Deferoxamina
Adalimumabe	Betaxolol	Citalopram	Dexclorfeniramina
Adapaleno	Bexaroteno	Clindamicina	Diazepam
Albendazol	Biperideno	Clofirato	Diclofenaco
Aldesleukin	Bismuto	Clomifeno	Difenidramina
Aloe vera (gel, suco, folha)	Bleomicina	Clomipramina	Diltiazem
Alprazolam	Brimonidina	Clonazepam	Dimenidrato
Altretamina	Brinzolamida	Clonidina	Disopiramida
Amantadina	Bumetanida	Clopidogrel	Disulfiram
Amicacina	Camomila	Clorambucil	Docetaxel
Aminofilina	Capecitabina	Cloranfenicol	Docusate
Amitriptilina	Capsicum	Clorazepato	Donepezil
Amoxicilina	Captopril	Clordiazepóxido	Dorzolamida
Ampicilina	Carbamazepina	Clorexidine	Doxorrubicina
Anfotericina B	Carmustina	Clorfeniramina	Efedrina
Anlodipino	Carteolol	Cloroquina	Eflornitina
Arnica	Cefaclor	Clorpromazina	Epinefrina
Arsênico	Cefalexina	Clorpropamida	Epoetina alfa
Aspartame	Cefazolina	Clotrimazol	Eritromicina
Atazanavir	Ceftriaxona	Cloxacilina	Ertapenem
Atenolol	Celecoxibe	Clozapina	Escitalopram
Atorvastatina	Cetirizina	Codeína	Escopilamina
Azatioprina	Cetoconazol	Contraceptivos orais	Esomeprazol

Dermatite (Continuação)			
Estazolam	Ibutilida	Metipranolol	Penicilamina
Estrógenos	Ifosfamida	Metotrexato	Penicilinas
Etambutol	Imiquimode	Metronidazol	Pilocarpina
Etanolamina	Indinavir	Miconazol	Piridoxina
Etodolaco	Indometacina	Minoxidil	Pirilamina
Famotidina	Insulina	Misoprostol	Pirimetamina
Fanciclovir	Interferon beta-1A	Mitomicina	Piroxicam
Fenilefrina	Interferon beta-1B	Mitoxantrona	Probenecid
Fenitoína	Interferons, alfa-2	Mupirocina	Procainamida
Ferapamil	Iodeto de potássio	Myrrh	Progestins
Fitonadiona	Ipratrópio	Nadolol	Promazina
Flufenazina	Isoniazida	Naratriptano	Prometazina
Fluorouracil	Isoxsuprina	Nelfinavir	Propiltiouracil
Fluoxetina	Ivermectina	Neomicina	Própolis
Flurazepam	Juniper	Niacina	Propranolol
Flurbiprofeno	Labetalol	Nicotina	Protriptilina
Fluvoxamina	Lamivudina	Nifedipina	Pseudoefedrina
Fosinopril	Lansoprazol	Nistatina	Psoralênicos
Furazolidona	Leflunomida	Nitrito amil	Quinidina
Garlic	Leuprolide	Nitrofurantoína	Quinina
Gemifloxacina	Levamisol	Nitrofurazona	Ramipril
Gencitabina	Levetiracetam	Nitroglicerina	Ranitidina
Genfibrozil	Levobetaxolol	Nizatidina	Rifampicina
Gentamicina	Levobunolol	Norfloxacina	Risperidona
Ginkgo biloba	Lidocaína	Ofloxacina	Ritonavir
Glutamato monossódico	Lincomicina	Olanzapina	Rivastigmina
Haloperidol	Lindano	Omalizumabe	Rofecoxib
Henna	Linezolida	Omeprazol	Ropinirol
Heparina	Lítio	Orlistate	Sacarina
Heroína	Loratadina	Ouro e componentes de ouro	Saquinavir
Hidralazina	Lorazepam	Oxcarbazepina	Selênio
Hidrato de cloral	Losartan	Oxitetraciclina	Sena
Hidroclorotiazida	Melfalan	Palivizumab	Sertaconazol
Hidroxícloroquina	Memantina	Palonosetron	Sertralina
Hidroxiureia	Mercaptopurina	Pantoprazol	Sildenafil
Hidroxizine	Metenamina	Paroxetina	Sirolimo
Ibuprofeno	Metiltestosterona	Peg-interferon alfa-2B	Spectinomicina

Spironolactona	Terbinafina	Tobramicina	Vitamina A
Streptomicina	Terbutalina	Tolcapone	Vitamina E
Succinilcolina	Terfenadina	Tolterodina	Voriconazol
Sulfametoxazol	Testosterona	Topiramato	Warfarina
Sulfassalazina	Tetraciclina	Tramadol	Zalcitabina
Sulfato de atropina	Tiabendazol	Tretinoína	Zaleplon
Sulfitos	Tiamina	Trifluoperazina	Ziprasidona
Tacrine	Ticlopidina	Turmecir	Zolpidem
Talidomida	Timerosal	Valaciclovir	
Telaprevir	Timolol	Venlafaxina	
Telmisartan	Tioridazina	Vimblastina	

Dermatite herpetiforme			
Amitriptilina	Doxorrubicina	Iodeto de potássio	Ursodiol
Aspirina	Flurbiprofeno	Levotiroxina	Vincristina
Ciclofosfamida	Ibuprofeno	Lítio	
Contraceptivos orais	Indometacina	Micofenolato	
Diclofenaco	Interferons, alfa-2	Sirolimo	

Dermatose neutrofílica febril aguda			
Abacavir	Clindamicina	Gabapentina	Nitrofurantoína
Aceclofenaco	Clofazimina	Gencitabina	Norfloxacina
Arnica	Cloroquina	Glucagon	Ofloxacina
Azacitidina	Clozapina	Hidralazina	Piperacilina/tazobactam
Azatioprina	Contraceptivos orais	Hidroxiureia	Quinupristina/ dalfopristina
Bortezomibe	Cotrimoxazol	Imatinibe	Sulfametoxazol
Capsicum	Diazepam	Infliximab	Tretinoína
Celecoxibe	Doxiciclina	Isotretinoína	Verapamil
Ciprofloxacino	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Minociclina	
Citarabina	Furosemida	Mitoxantrona	

Dermatose por IgA linear			
Acetaminofeno	Anlodipino	Carbamazepina	Diclofenaco
Aldesleukin	Atorvastatina	Ceftriaxona	Fator estimulador de colônia de granulócitos
Amiodarona	Benazepril	Ciclosporina	Fenitoína
Amoxicilina	Candesartana	Ciprofloxacino	Furosemida
Ampicilina	Captopril	Cotrimoxazol	Ibuprofeno

Dermatose por Iga linear (Continuação)			
Interferons, alfa-2	Naproxeno	Sulfametoxazol	Vancomicina
Interleucina-2	Penicilinas	Sulfassalazina	Verapamil
Lítio	Piroxicam	Trimetoprim	Ustequinumabe
Metronidazol	Rifampicina	Vacina para Influenza	

Dermatite seborreica			
Buspirona	Fluorouracil	Isotretinoína	Ouro e componentes de ouro
Cimetidina	Griseofulvina	Kava	Psoralênicos
Clorpromazina	Haloperidol	Lítio	Saquinavir
Erlotinibe	Interferons, alfa-2	Metildopa	Sunitinibe
Etionamida	Interleucina 2	Metiltestosterona	Testosterona

Eczema			
Ácido ascórbico	Diclofenaco	Gentamicina	Mesalazina
Adapaleno	Difenidramina	Glipizida	Metformina
Aldesleukin	Dimenidrato	Glucosamina	Metildopa
Amantadina	Disulfiram	Henna	Metoprolol
Aminossalicilato de sódio	Doxazosina	Heparina	Minoxidil
Aripiprazol	Duloxetina	Hidrato de cloral	Nadolol
Atazanavir	Efavirenz	Ibuprofeno	Neomicina
Atorvastatina	Enoxaparina	Imipenem	Nistatina
Azelastina	Eprosartan	Imiquimode	Nitrofurantoína
Bisoprolol	Eritromicina	Imunoglobulina I.V.	Nitroglicerina
Carbamazepina	Erlotinibe	Indometacina	Olanzapina
Cetoconazol	Escitalopram	Infliximabe	Omeprazol
Cetoprofeno	Esmolol	Interferons, alfa-2	Ouro e componentes de ouro
Cianocobalamina	Espironolactona	Isotretinoína	Oxcarbazepina
Citalopram	Estreptomicina	Labetalol	Palivizumab
Clindamicina	Estrógenos	Lamotrigina	Pantoprazol
Clonidina	Etionamida	Latanoprost	Paroxetina
Clopidogrel	Fitonadiona	Leflunomida	Peg-interferon alfa-2B
Cloranfenicol	Flufenazina	Levotiroxina	Penicilinas
Clozapina	Fluorouracil	Lidocaína	Pindolol
Contraceptivos orais	Fluoxetina	Lindano	Pravastatina
Corticosteroides	Flurbiprofeno	Lítio	Procainamida
Daptomicina	Gemifloxacina	Lomefloxacina	Prometazina
Diazepam	Genfibrozil	Memantina	Propranolol

Pseudoefedrina	Salmeterol	Telmisartan	Trifluoperazina
Psoralênicos	Saquinavir	Terbinafina	Ustequinumabe
Quinidina	Sinvastatina	Tetraciclina	Vacina para hepatite B
Quinina	Sorafenibe	Tiamina	Vacina para varicela
Ranitidina	Sulfassalazina	Timerosal	Venlafaxina
Ribavirina	Sulfitos	Timolol	Vitamina A
Riluzol	Tacrine	Tobramicina	Voriconazol
Ritonavir	Tansulosina	Tolcapone	Zaleplon
Ropinirol	Telitromicina	Topiramato	Ziprasidona

Edema			
Abacavir	Aripiprazol	Butorfanol	Citalopram
Abciximab	Arsênico	Cabergolina	Citarabina
Acetaminofeno	Asparaginase	Cafeína	Cladribina
Aciclovir	Atazanavir	Calcitonina	Clindamicina
Ácido aminolevulínico	Atenolol	Candesartan	Clomifeno
Ácido hialurônico	Atorvastatina	Capecitabina	Clomipramina
Ácido mefenâmico	Atracúrio	Carbamazepina	Clonazepam
Ácido valproico	Azacitidina	Carboplatina	Clonidina
Acitretina	Azatadina	Carisoprodol	Clopidogrel
Adalimumabe	Azitromicina	Carteolol	Clorambucil
Adapaleno	Baclofeno	Carvedilol	Clordiazepóxido
Aldesleukin	Basiliximab	Caspofungina	Clorexidine
Alefacept	Benactizina	Cefaclor	Clorpropamida
Alemtuzumab	Bendroflumetiazida	Cefpodoxime	Clortetraciclina
Alopurinol	Betaxolol	Ceftazidime	Clotrimazol
Alprazolam	Bexaroteno	Celecoxibe	Clozapina
Alprostadil	Bicalutamida	Cetirizina	Codeína
Amantadina	Bisoprolol	Cetoprofeno	Colágeno
Amiodarona	Bortezomibe	Cetorolaco	Colestiramina
Amitriptilina	Bosentan	Ciclobenzaprina	Condroitina
Amoxicilina	Brimonidina	Ciclosporina	Contraceptivos orais
Anagrelide	Bumetanida	Cidofovir	Corticosteroides
Androstenediona	Bupropiona	Cilostazol	Cromilina
Anlodipino	Buspirona	Ciprofloxacino	Dalteparina
Aprepitant	Buterbur	Cisplatina	Danazol

Edema (Continuação)			
Daptomicina	Etodolaco	Imiglucerase	Mercaptopurina
Deferoxamina	Etoposide	Imipramina	Mesalazina
Desmopressina	Exemestane	Imiquimode	Metadona
Dexclorfeniramina	Famotidina	Indinavir	Metenamina
Diazóxido	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Indometacina	Metildopa
Diclofenaco	Felodipina	Infliximab	Metilfenidato
Dietilstilbestrol	Fenazopiridina	Insulina	Metiltestosterona
Difenidramina	Fenobarbital	Insulina glargina	Metipranolol
Diidroergotamina	Fentanil	Interferon beta-1A	Metoexital
Diltiazem	Finasterida	Interferon beta-1B	Metoprolol
Dimenidrato	Fludarabina	Interferons, alfa-2	Metotrexato
Dinitrato de isossorbida	Flufenazina	Intraconazol	Micofenolato
Dipiridamol	Fluorouracil	Irinotecan	Minoxidil
Dirolimus	Fluoxetina	Isoproterenol	Mirtazapina
Disopiramida	Flurbiprofeno	Isotretinoína	Mitomicina
Docetaxel	Flutamida	Ivermectina	Mitoxantrona
Domperidona	Fluvoxamina	Juniper	Modafinil
Donepezil	Fondaparinux	Labetalol	Mononitrato de isossorbida
Dorzolamida	Fosinopril	Lamotrigina	Morfina
Doxazosina	Fulvestrant	Lansoprazol	Moxifloxacina
Doxercalciferol	Gabapentina	Laronidase	Mupirocina
Duloxetina	Galantamina	Latanoprost	Nabumetona
Efedrina	Ganciclovir	Leuprolide	Nadolol
Eflornitina	Gatifloxacina	Levamisol	Naltrexone
Enalapril	Gencitabina	Levetiracetam	Naproxeno
Enfuvirtide	Gentamicina	Levobupivacaína	Naratriptano
Enoxaparina	Ginseng	Levofloxacino	Nicotina
Epoetina alfa	Glimepiride	Lidocaína	Nifedipina
Ertapenem	Glipizide	Lisinopril	Nimodipina
Escitalopram	Glutamato monossódico	Lítio	Nistatina
Escopolamina	Guanabenz	Lomefloxacina	Nitrito amil
Esmolol	Henna	Losartan	Nitrofurazona
Esomeprazol	Heroína	Maprotilina	Nitroglicerina
Espironolactone	Hidralazina	Mazindol	Nizatidina
Estazolam	Hidrocodona	Medroxiprogesterona	Norfloxacina
Estreptomicina	Hidroxizine	Mefenotoína	Nortriptilina
Estreptoquinase	Ibuprofeno	Melfalan	Octreotida
Estrógenos	Imatinibe	Meloxicam	Ofloxacina

Olanzapina	Pantoprazol	Pioglitazona	Propoxifeno
Olmesartana	Paroxetina	Piperacilina	Propranolol
Olopatadina	Pegvisomant	Piroxicam	Protriptilina
Omalizumabe	Penicilamina	Pramipexol	Psoralênicos
Omeprazol	Pentamidina	Praziquantel	Quetiapina
Oxaliplatina	Pentoxifilina	Prazosin	Quinapril
Oxcarbazepina	Pergolida	Progestinas	Quinina
Paclitaxel	Perindopril	Promazina	Quinupristina/ dalfopristina
Palivizumab	Pilocarpina	Propafenona	Rabeprazol
Pamidronato	Pimozida	Propiltiouracil	
Pancurônio	Pindolol	Propofol	

Edema periférico			
Abarelix	Bupropiona	Dinitrato de isossorbida	Gabapentina
Abciximab	Cabergolina	Docetaxel	Galantamina
Aciclovir	Calcitonina	Doxazosina	Gatifloxacina
Ácido valproico	Candesartana	Duloxetina	Gencitabina
Adalimumabe	Carbamazepina	Efavirenz	Gentuzumab
Aldesleukin	Carteolol	Enoxaparina	Guanadrel
Alemtuzumab	Carvedilol	Eprosartan	Heparina
Alendronato	Celecoxibe	Escitalopram	Hidroxiureia
Amantadina	Cetoprofeno	Esomeprazol	Imatinibe
Anagrelide	Cetuximabe	Estrógenos	Imipramina
Anastrozol	Ciclosporina	Etionamida	Indapamida
Anlodipino	Cilostazol	Etodolaco	Indometacina
Aripiprazol	Clofazimina	Exemestano	Intraconazol
Atazanavir	Clonazepam	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Isoniazida
Azacitidina	Clonidina	Felodipina	Ivermectina
Azatioprina	Clorambucil	Fenitoína	Labetalol
Baclofeno	Cloranfenicol	Fenobarbital	Lansoprazol
Basiliximab	Clorpromazina	Fenoprofeno	Laronidase
Benazepril	Condroitina	Flufenazina	Leflunomida
Bexaroteno	Diazepam	Fluorouracil	Leuprolida
Bicalutamida	Diclofenaco	Fluoxetina	Levomepromazina
Bisoprolol	Dietilstilbestrol	Flurbiprofeno	Lisinopril
Bosentan	Diltiazem	Fulvestrant	Lomefloxacina

Edema periférico (Continuação)			
Loratadina	Olmesartana	Reserpina	Telmisartan
Medroxiprogesterona	Omeprazol	Riluzol	Temozolomida
Meloxicam	Oxaliplatina	Risedronato	Terazosin
Memantina	Pantoprazol	Risperidona	Terbinafina
Mercaptopurina	Paricalcitol	Ritonavir	Testosterona
Mesalazina	Paroxetina	Rituximab	Tioridazina
Metildopa	Pegfilgrastim	Rivastigmina	Toxina botulínica (A e B)
Metisergida	Pegvisomant	Rofecoxib	Tranilcipromine
Metoprolol	Pemetrexede	Ropinirol	Trastuzumab
Micofenolato	Penicilamina	Rosiglitazona	Treprostinil
Midazolam	Pergolide	Rosuvastatina	Trifluoperazine
Minoxidil	Pindolol	Selegilina	Valrubisina
Mirtazapina	Pirazinamida	Sibutramina	Venlafaxina
Mononitrato de isossorbida	Piroxicam	Sildenafil	Verapamil
Montelukast	Pramipexol	Sinvastatina	Voriconazol
Morfina	Progestinas	Sirolimo	Zalcitabina
Moxifloxacina	Propranolol	Somatropina	Zaleplon
Naproxeno	Quetiapina	Sotalol	Ziprasidona
Nifedipina	Quinapril	Tacrine	
Nimodipina	Quinupristina/dalfopristina	Tacrolimo	
Nitroglicerina	Rabeprazol	Talidomida	
Olanzapina	Raloxifeno	Tamoxifeno	

Edema periorbital			
Aciclovir	Diltiazem	Imatinibe	Rivastigmina
Aspirina	Donepezil	Indometacina	Sertralina
Cabergolina	Estreptoquinase	Naproxeno	Sulfadiazina
Carbamazepina	Famotidine	Nifedipina	Sulfadoxima
Clorambucil	Fenilefrina	Omeprazol	Sulfassalazina
Clozapina	Furosemida	Pimozida	Valaciclovir
Creatina	Ibuprofeno	Risperidona	Zolpidem

Equimoses			
Ácido valproico	Amoxicilina	Azacitina	Caféina
Alopurinol	Anagrelide	Betacaroteno	Carbamazepina
Alprostadi	Arbesartan	Bevacizumabe	Celecoxibe
Alteplase	Atazanavir	Bupropiona	Cilostazol
Amiodarona	Atorvastatina	Buspirona	Clopidogrel

Clorzoxazona	Indometacina	Oxacilina	Tacrolimo
Cloxacilina	Interferon beta-1A	Pantoprazol	Tenecteplase
Colestiramina	Interferons, alfa-2	Paroxetina	Ticarcilina
Corticosteroides	Lamotrigina	Pemetrexede	Ticlopidina
Dicularol	Latanoprost	Penicilamina	Tizanidina
Diltiazem	Leuprolide	Pentosan	Toxina botulínica (A e B)
Donepezil	Levetiracetam	Perindopril	Uriquinase
Duloxetina	Lindano	Piperacilina	Vacina para hepatite B
Enfuvirtide	Losartan	Piroxicam	Vasopressina
Enoxaparina	Mesalazina	Rabeprazol	Venlafaxina
Etodolaco	Meticilina	Risedronato	Verapamil
Etoposide	Metotrexato	Ritonavir	Voriconazol
Fluoxetina	Mitoxantrona	Rosuvastatina	Warfarina
Fluvoxamina	Modafilil	Sertralina	Zaleplon
Gatifloxacina	Naproxeno	Sibutramina	Zidovudina
Gentuzumab	Ofloxacina	Sirolimo	Ziprasidona
Heparina	Olanzapina	Streptoquinase	Zolmitriptan

Eritema			
Acarbose	Arsênico	Celecoxibe	Daunorrubicina
Acetaminofeno	Asparaginase	Ciclofosfamida	Deferoxamina
Acetoexamida	Atracúrio	Ciclosporina	Desmopressina
Aciclovir	Azacitidina	Cisplatina	Diclofenaco
Ácido aminolevulínico	Azitromicina	Citarabina	Diltiazem
Ácido ascórbico	Bergamota	Cladribina	Dobutamina
Ácido fólico	Betaxolol	Clomifeno	Docetaxel
Ácido hialurônico	Bexaroteno	Clomipramina	Domperidona
Acitretina	Bimatoprost	Clonidina	Donepezil
Adalimumabe	Bismuto	Clorambucil	Doxorrubicina
Adapaleno	Bleomicina	Clortetraciclina	Duloxetina
Aldesleukin	Brimonidina	Clotrimazol	Efavirenz
Alendronato	Capecitabina	Clozapina	Eflornitina
Alopurinol	Capsicum	Colágeno	Enalapril
Aminoglutetimida	Carbamazepina	Contraceptivos orais	Enoxaparina
Amiodarona	Carboplatina	Corticosteroides	Ertapenem
Amitriptilina	Carmustina	Dacarbazina	Escopolamina
Anfotericina B	Caspofungina	Dactinomicina	Esmolol
Anfuvirtide	Cefacroxila	Dantrolene	Espironolactona
Aprotinina	Ceftazidima	Dapsona	Estreptomicina

Eritema (Continuação)			
Etanercepte	Ketamina	Nedocromil	Rofecoxib
Etoposide	Lamotrigina	Nelfinavir	Saquinavir
Fator estimulador de colônia de granulócitos	Latanoprost	Niacina	Sertaconazol
Felidipina	Leucovorin	Nicotina	Sertralina
Fentanil	Levobunolol	Nifedipina	Succinilcolina
Fevofloxacina	Levobupivacaína	Nitroglicerina	Sufentanil
Fisostigmina	Lidocaína	Norfloxacina	Sulfacetamida
Fitonadiona	Lincomicina	Nortriptilina	Sulfato de protamina
Flufenazina	Lindano	Octreotida	Sulfitos
Fluorouracil	Lisinopril	Omalizumabe	Sumatriptan
Flutamida	Lítio	Omeprazol	Tacrolimo
Formoterol	Losartan	Ondansetron	Taeriparatide
Furosemida	Lovastatina	Oxaliplatina	Telidomida
Gatifloxacina	Maprotilina	Paclitaxel	Testosterona
Gentamicina	Mefloquina	Palivizumab	Ticlopidina
Ginkgo biloba	Meperidina	Pancurônio	Tioguanina
Glimepirida	Mercaptopurina	Penicilinas	Tiopental
Glipizida	Mesalazina	Pentamidina	Tolterodina
Henna	Mesna	Perindopril	Topiramato
Heparina	Metformina	Piroxicam	Topotecano
Hidrato de cloral	Metotrexato	Propofol	Treprostinil
Hidroxiureia	Metronidazol	Propranolol	Tretinoína
Idarrubicina	Miconazol	Protriptilina	Trifluoperazina
Imipenem/cilastatina	Minoxidil	Pseudoefedrina	Unoprostone
Imipramina	Mitomicina	Psoralênicos	Vacina para anthrax
Imiquimode	Mitoxantrona	Quinina	Vacina para hepatite B
Interferon beta-1A	Modafinil	Quinsetrol	Vincristina
Interferon beta-1B	Mupirocina	Ramipril	Vitamina A
Interferons, alfa-2	Nabumetona	Rifampicina	Voriconazol
Juniper	Naratriptano	Ritodrina	Warfarina

Eritema acral			
Bleomicina	Didanosina	Idarrubicina	Paclitaxel
Capecitabina	Doxorrubicina	Lomustina	Quinina
Ciclofosfamida	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Mercaptopurina	Sunitinibe
Cisplatina	Fluorouracil	Metotrexato	Vincristina
Citarabina	Hidroxiureia	Mitotano	

Eritema anular centrífugo

Amitriptilina	Fenoltaleína
Ampicilina	Finasterida
Cimetidina	Hidroclorotiazida
Cloroquina	Hidroxiclороquina
Espironolactona	Levamisol

Eritema nodoso

Acetaminofeno	Dapsona	Interferons, alfa-2	Paroxetina
Aciclovir	Diclofenaco	Isotretinoína	Penicilinas
Aldesleukin	Dietilstilbestrol	Levofloxacino	Piperacilina
Amiodarona	Disopiramida	Loperamida	Progestinas
Arsênico	Echinacea	Medroxiprogesterona	Propiltiouracil
Aspirina	Estreptomicina	Mesalazina	Sinvastatina
Azatioprina	Estrógenos	Metecilina	Sulfametoxazol
Cabergolina	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Metildopa	Sulfassalazina
Carbamazepina	Fluoxetina	Minociclina	Talidomida
Certolizumabe	Furosemida	Montelukast	Ticarcilina
Ciprofloxacino	Glucagon	Naproxeno	Ticlopidina
Clomifeno	Heparina	Nifedipina	Tretinoína
Clordiazepóxido	Hidralazina	Nitrofurantoina	Trimetoprim
Clorpropamida	Hidroxiclороquina	Ofloxacina	Vacina para hepatite B
Codeína	Ibuprofeno	Omeprazol	Vacina para varicela
Colchicina	Indometacina	Ouro e componentes de ouro	Verapamil
Contraceptivos orais	Infliximabe	Oxacilina	
Cotrimoxazol	Interferon beta-1B	Panicilamina	

Eritema polimorfo

Acarbose	Alopurinol	Arsênico	Bupropiona
Acetaminofeno	Amantadina	Aspirina	Capsicum
Acetazolamida	Amicacina	Atenolol	Carbamazepina
Ácido hialurônico	Aminossalicilato de sódio	Atovaquone	Carisoprodol
Ácido mefenâmico	Amiodarona	Azatioprina	Cefaclor
Ácido nalidíxico	Amoxicilina	Aztreonam	Cefadroxil
Ácido valproico	Ampicilina	Bleomicina	Cefalexina
Adalimumabe	Anfotericina B	Bortezomibe	Cefalotina
Alendronato	Anlodipino	Bumetanida	Cefazolina

Eritema polimorfo (Continuação)			
Cefepima	Diclofenaco	Hidroxiureia	Nifedipina
Cefixime	Didanosina	Hidroxizine	Nistatina
Cefoperazona	Dietilpropiona	Ibuprofeno	Nitrofurantoína
Cefotaxima	Dietilstilbestrol	Imipenem/cilastatina	Nitroglicerina
Cefpodoxima	Diltiazem	Indapamida	Norfloxacin
Cefprozil	Dipiridamol	Indinavir	Octreotida
Ceftazidima	Doxiciclina	Indometacina	Ofloxacin
Ceftriaxona	Enalapril	Infliximabe	Omeprazol
Cefuroxima	Enoxaparina	Intraconazol	Ouro e componentes de ouro
Celecoxibe	Eritromicina	Isoniazida	Oxacilina
Cetoprofeno	Escopolamina	Isotretinoína	Oxcarbazepina
Ciclofosfamida	Espironolactona	Lamotrigina	Oxibutinina
Cimetidina	Estreptomicina	Levamisol	Pantoprazol
Ciprofloxacino	Estrógenos	Levofloxacino	Paroxetina
Clindamicina	Etambutol	Lidocaína	Penicilamina
Clofibrato	Etanercepte	Lincomicina	Penicilina
Clomifeno	Etodolaco	Lítio	Pindolol
Clonazepam	Etoposide	Loratadina	Pirazinamida
Clorambucil	Etoricoxibe	Lorazepam	Primetamina
Cloranfenicol	Famotidina	Lovastatina	Piroxicam
Clordiazepóxido	Fenitoína	Maprotilina	Pravastatina
Cloroquina	Fenobarbital	Mefloquina	Primidona
Clortiazida	Fenolftaleína	Meloxicam	Probenecid
Clorpromazina	Fenoprofeno	Metenamina	Progestinas
Clorpropamida	Fluconazol	Meticilina	Prometazina
Clortalidona	Fluorouracil	Metildopa	Propranolol
Clorzoxazona	Fluoxetina	Metilfenidato	Pseudoefedrina
Cloxacilina	Flurbiprofeno	Metoprolol	Quetiapina
Clozapina	Furazolidona	Metotrexato	Quinidina
Codeína	Furosemida	Midodrina	Quinina
Colágeno	Genfibrozil	Minociclina	Ramipril
Contraceptivos orais	Glucagon	Minoxidil	Ranitidina
Corticosteroides	Griseofulvina	Mitomicina	Ribavirina
Cotrimoxazol	Henna	Mitotane	Rifampicina
Dactinomicina	Hidrato de cloral	Nabumetone	Risperidona
Danazol	Hidroclorotiazida	Nadolol	Ritodrine
Dapsona	Hidrocodona	Naproxeno	Saquinavir
Deferoxamina	Hidroxidoroquina	Neomicina	Sertralina

Sinvastatina	Terbinafina	Tobramicina	Vacina para varicela
Sorafenibe	Tetraciclina	Tolcapone	Vacina quadrivalente contra HPV
Sulfacetamida	Tetrazepam	Toxina botulínica (A e B)	Vancomicina
Sulfadiazina	Tiabendazol	Trazodone	Verapamil
Sulfametoxazol	Ticarcilina	Trimetoprim	Vitamina A
Sulfassalazina	Ticlopidina	Vacina contra difteria, coqueluche e tétano	Vitamina E
Sulfato de atropina	Timolol	Vacina contra meningococo	Voriconazol
Tansulosina	Tiopental	Vacina para anthrax	Zalcitabina
Telitromicina	Tioridazina	Vacina para hepatite B	Zidovudina

Eritrodermia			
Abacavir	Colchicina	Imunoglobulina I.V.	Piroxicam
Acitretin	Cotrimoxazol	Isoniazida	Própolis
Aldesleukin	Dapsona	Lansoprazol	Pseudoefedrina
Amitriptilina	Doxiciclina	Leflunomida	Rifampicina
Aspirina	Efavirenz	Metotrexato	Sestamibi
Captopril	Eritropoetina	Minociclina	Sulfametoxazol
Carbamazepina	Escitalopram	Minoxidil	Sulfassalazina
Cimetidina	Esomeprazol	Morfina	Talidomida
Ciprofloxacino	Etambutol	Nevirapina	Terbinafina
Citarabina	Fenilefrina	Nistatina	Timolol
Clindamicina	Fenitoína	Nitroglicerina	Tocilizumabe
Clofazimina	Fenobarbital	Omeprazol	Vincristina
Clorambucil	Hidroxicloroquina	Pantoprazol	Zalcitabina
Cloroquina	Imatinibe	Pirazinamida	Zidovudina

Erupção acneiforme			
Aciclovir	Aripiprazol	Cabergolina	Cidofovir
Ácido fólico	Atorvastatina	Carbamazepina	Cimetidina
Ácido hialurônico	Azatioprina	Carteolol	Ciprofloxacino
Ácido valproico	Basiliximab	Cefpodoxime	Clofazimina
Adapaleno	Betaxolol	Ceftazidime	Clomifeno
Alosetron	Bevacizumabe	Cetirizina	Clomipramina
Alprazolam	Bexaroteno	Cetuximabe	Contraceptivos orais
Amineptina	Bisoprolol	Cianocobalamina	Corticosteroides
Amitriptilina	Bupropiona	Ciclofosfamida	Creatina
Androstenediona	Buspirona	Ciclosporina	Dactinomicina

Erupção acneiforme (Continuação)			
Danazol	Fluvoxamina	Micofenolato	Rifampicina
Dantrolene	Gabapentina	Minoxidil	Risperidona
Deferoxamina	Ganciclovir	Mirtazapina	Ritonavir
Diazepam	Gefitinibe	Nabumetona	Saquinavir
Dietilstilbestrol	Haloperidol	Naltrexone	Sertralina
Diltiazem	Halotano	Naratriptano	Sibutramina
Disulfiram	Heroína	Nimodipina	Sirolimo
Duloxetina	Hidrato de cloral	Nizatidina	Sorafenibe
Eflornitina	Imatinibe	Nortriptilina	Tacrina
Epoetina alfa	Imipramina	Ouro e componentes de ouro	Testosterona
Eritromicina	Interferon beta	Oxcarbazepina	Tetraciclina
Erlotinibe	Interferons, alfa-2	Pantoprazol	Tizanidina
Escitalopram	Iodeto de potássio	Paroxetina	Topiramato
Esmolol	Isoniazida	Pergolida	Toxina botulínica (A e B)
Esomeprazol	Isotretinoína	Pirazinamida	Trastuzumab
Estazolam	Lamotrigina	Piridoxina	Tretinoína
Estrógenos	Lansoprazol	Primidona	Venlafaxina
Etambutol	Leflunomida	Progestinas	Verapamil
Etionamida	Leuprolida	Propafenona	Vitamina B12
Famotidina	Levotiroxina	Propiltiouracil	Vitamina B6
Fator estimulador de colônia de granulócitos	Lítio	Propranolol	Zalcitabina
Fenitoína	Maprotilina	Protriptilina	Zaleplon
Fenobarbital	MDMA	Psoralênicos	Zidovudina
Fenoprofeno	Medroxiprogesterona	Quinidina	Zolpidem
Fexofenadina	Mesalazina	Quinina	
Fluconazol	Metiltestosterona	Ramipril	
Fluoxetina	Metotrexato	Riboflavina	

Erupção fixa medicamentosa			
Acetaminofeno	Amitriptilina	Azitromicina	Cefazolina
Aciclovir	Amoxicilina	Bisacordil	Ceftriaxona
Ácido mefenâmico	Ampicilina	Bismuto	Celecoxibe
Ácido valproico	Anfotericina B	Bleomicina	Cetirizina
Albendazol	Arsênico	Cabergolina	Cetoconazol
Alendronato	Aspirina	Carbamazepina	Ciclofosfamida
Alopurinol	Atenolol	Carisoprodol	Ciclosporina
Aminossalicilato de sódio	Azatioprina	Cefalexina	Cimetidina

Ciprofloxacino	Etodolaco	Melatonina	Propofol
Claritromicina	Etoricoxibe	Mesna	Própolis
Clindamicina	Fenilefrina	Metenamina	Pseudoefedrina
Clopidogrel	Fenilpropanolamina	Metildopa	Quinidina
Cloranfenicol	Fenitoína	Metilfenidato	Quinina
Clordiazepóxido	Fenobarbital	Metronidazol	Ranitidina
Clorexidina	Fenoltaleína	Minociclina	Ribavirina
Cloroquina	Fentanil	Moxifloxacina	Rifampicina
Clorotiazida	Finasterida	Naproxeno	Rofecoxib
Clorpromazina	Fluconazol	Neomicina	Sacarina
Clorpropamida	Flurbiprofeno	Niacina	Saquinavir
Codeína	Ganciclovir	Nifedipina	Sertralina
Colchicina	Gatifloxacina	Nimesulida	Sildenafil
Contraceptivos orais	Griseofulvina	Nistatina	Sorafenibe
Corticosteroides	Heparina	Nitrofurantoína	Sulfadiazina
Cotrimoxazol	Heroína	Norfloxacina	Sulfametoxazol
Dacarbazina	Hidralazina	Ofloxacina	Sulfassalazina
Dapsona	Hidrato de cloral	Olopatadina	Sulfato de atropina
Dextrometorfan	Hidroclorotiazida	Omeprazol	Terbinafina
Diazepam	Hidroxicloroquina	Ondansetron	Terfenadina
Diclofenaco	Hidroxiureia	Orfenadrina	Tetraciclina
Difenidramina	Hidroxizine	Ouro e componentes de ouro	Tiabendazol
Dimenidrato	Ibuprofeno	Oxibutinina	Ticlopidina
Dissulfiram	Imipramina	Oxitetraciclina	Tiopental
Docetaxel	Indapamida	Paclitaxel	Topotecano
Doxiciclina	Indometacina	Papaverina	Trifluoperazina
Efedrina	Intraconazol	Peg-interferon alfa-2B	Trimetrexato
Epinefrina	Isotretinoína	Penicilinas	Tripolidina
Eritromicina	Lamotrigina	Pirazinamida	Vancomicina
Escopolamina	Levamisol	Piridoxina	Voriconazol
Esomeprazol	Lidocaína	Pirimetamina	
Estreptomicina	Loratadina	Piroxicam	
Estrógenos	Lorazepam	Prometazina	

Erupção vesicular			
Aripiprazol	Clofibrato	Ibuprofeno	Olanzapina
Atazanavir	Etodolaco	Interferon beta-1B	Tretinoína
Bexaroteno	Fenoprofeno	Lincomicina	Venlafaxina
Carteolol	Gatifloxacina	Naproxeno	Zaleplon

Erupções bolhosas			
Acetazolamida	Corticosteroides	Hidroxicloroquina	Piperacilina
Ácido nalidíxico	Cotrimoxazol	Ibuprofeno	Piridoxina
Ácido valproico	Dalteparina	Ibutilida	Pirimetamina
Acitretina	Dapsona	Idarrubicina	Prometazina
Aldesleukin	Dextrometorfan	Imipramina	Propranolol
Alemtuzumab	Diazepam	Imiquimode	Quinapril
Aminofilina	Diclofenaco	Indapamida	Quinidina
Aminossalicilato de sódio	Dietilstilbestrol	Indometacina	Quinina
Amitroptilina	Digoxina	Infliximab	Reserpina
Ampicilina	Disulfiram	Insulina	Rifempicina
Argatroban	Efedrina	Interferons, alfa-2	Risperidona
Arsênico	Entacapone	Isoniazida	Ritonavir
Aspirina	Erlotinibe	Ivermectina	Rivastigmina
Bergamota	Estrógenos	Lamotrigina	Rofecoxib
Bleomicina	Etambutol	Leflunomida	Saquinavir
Bumetanide	Etidlorvinol	Lidocaína	Senna
Buspirona	Etodolaco	Lisinopril	Sertralina
Cafeína	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Lítio	Streptomicina
Capsicum	Fenitoína	Meloxicam	Sulfametoxazol
Captopril	Fenobarbital	Meticilina	Sulfassalazina
Carbamazepina	Fenolftaleína	Metotrexato	Sulfato de atropina
Celecoxibe	Fenoprofeno	Micofenolato	Tacrina
Cetirizina	Fluconazol	Miconazol	Talidomida
Cetoprofeno	Fluorouracil	Minoxidil	Testosterona
Cianocobalamina	Fluoxetina	Mitomicina	Tetraciclina
Ciclamato	Flutamida	Nabumetone	Ticarcilina
Ciclosporina	Fluvoxamina	Naproxeno	Tiopental
Ciprofloxacino	Fondaparinux	Neomicina	Tretinoína
Citarabina	Furosemida	Niacina	Vacina para anthrax
Clopidogrel	Ganciclovir	Nifedipina	Vacina para varicela
Cloranfenicol	Garlic	Nitrofurantoína	Vancomicina
Clorotiazida	Gencitabina	Norfloxacina	Vasopressina
Clorpromazina	Griseofulvina	Ofloxacina	Vimblastina
Clorpropamida	Henna	Omeprazol	Warfarina
Cocaína	Heparina	Ouro e componentes de ouro	Zalcitabina
Codeína	Hidralazina	Oxacilina	Zidovudina
Colchicina	Hidrato de cloral	Penicilamina	Zolpidem
Contraceptivos orais	Hidroclorotiazida	Pentamidina	

Erupções liquenoides			
Aciclovir	Escitalopram	Lansoprazol	Propiltiouracil
Adalimumabe	Espironolactona	Leflunomida	Propranolol
Alendronato	Estreptomicina	Levamisol	Quinidina
Aminossalicilato de sódio	Etambutol	Lisinopril	Quinina
Anlodipino	Etanercepte	Lorazepam	Ramipril
Aspirina	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Mercaptopurina	Ranitidina
Atenolol	Fenitoína	Mesalazina	Rifampicina
Atorvastatina	Fenobarbital	Metformina	Risperidona
Azatioprina	Fluoxetina	Metildopa	Sildenafil
Captopril	Flurbiprofeno	Metiltestosterona	Sinvastatina
Carbamazepina	Furosemida	Metoprolol	Solifenacina
Cetoconazol	Glimepirida	Minociclina	Sotalol
Cetorolaco	Glipizida	Misoprostol	Sulfametoxazol
Ciclosporina	Griseofulvina	Nadolol	Terazosina
Clopidogrel	Henna	Naproxeno	Terbinafina
Cloroquina	Hidrato de cloral	Nebivolol	Testosterona
Clorotiazida	Hidroclorotiazida	Nelfinavir	Tetraciclina
Clorpromazina	Hidroxicloroquina	Nifedipina	Timerosal
Clorpropamida	Hidroxiureia	Omeprazol	Timolol
Colchicina	Ibuprofeno	Orlistate	Triprolidina
Contraceptivos orais	Imatinibe	Ouro e componentes de ouro	Ursodiol
Cotrimoxazol	Imunoglobulina I.V.	Pantoprazol	Vacina para hepatite B
Dapsona	Indometacina	Penicilamina	Venlafaxina
Diazóxido	Infliximabe	Pindolol	Verapamil
Diclofenaco	Interferon beta-1B	Pirazinamida	Zidovudina
Diltiazem	Interferons, alfa-2	Pirimetamina	
Doxazosina	Isoniazida	Piroxicam	
Enalaprin	Isotretinoína	Pravastatina	
Epoetina alfa	Labetalol	Prazosina	

Esclerodermia			
Ácido valproico	Azatioprina	Carboplatina	Docetaxel
Adalimumabe	Bleomicina	Ciclofosfamida	Doxorrubicina
Aldesleukin	Bromocriptina	Cocaína	Enfuvirtida
Arsênico	Capecitabina	Dapsona	Estrógenos

Esclerodermia (Continuação)			
Etanercepte	Hidroxiureia	Metoprolol	Sotalol
Fenitoína	Interferon beta-1B	Mitomicina C	Topotecano
Fitonadiona	Lítio	Paclitaxel	Triptofano
Fluorouracil	Medroxiprogesterona	Penicilamina	Vacina para hepatite B
Fosinopril	Melfalan	Psoralênicos	
Heparina	Metisergida	Selênio	

Estomatite			
Acetilcisteína	Celecoxibe	Doxorrubicina	Ifosfamida
Ácido valproico	Cetirizina	Enalapril	Imipramina
Acitretin	Cetoprofeno	Epirubicina	Indometacina
Aldesleukin	Cetorolaco	Ertapenem	Interferons, alfa-2
Alendronato	Cetuximabe	Esomeprazol	Ipratrópio
Alentuzumabe	Ciclobenzaprina	Estreptomicina	Irinotecan
Alopurinol	Ciclofosfamida	Estreptoquinase	Lamotrigina
Amitriptilina	Ciclosporina	Etionamida	Lansoprazol
Amoxicilina	Cidofovir	Etodolaco	Leflunomida
Ampicilina	Ciprofloxacino	Etoposide	Levamisol
Anfotericina B	Cisplatina	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Lidocaína
Aripiprazol	Citalopram	Fenoprofeno	Lincomicina
Arsênico	Citarabina	Fludarabina	Lítio
Atorvastatina	Claritromicina	Fluorouracil	Lomustina
Azacitidina	Clofibrato	Fluoxetina	Loratadina
Azatioprina	Clomipramina	Flurbiprofeno	Lovastatina
Azelastina	Clorambucil	Fluvoxamina	Maprotilina
Basiliximab	Cloranfenicol	Furosemida	Mercaptopurina
Bevacizumab	Clorexidine	Gabapentina	Melfalan
Bismuto	Cloroquina	Gatifloxacina	Meloxicam
Bleomicina	Cloxacilina	Gencitabina	Metenamina
Bortezomibe	Corticosteroides	Gentamicina	Meticilina
Bupropiona	Cotrimoxazol	Gentuzumab	Metiltestosterona
Bussulfan	Dacarbazina	Ginkgo biloba	Metotrexato
Capecitabina	Dactinomicina	Griseofulvina	Metronidazol
Carbamazepina	Daptomicina	Hidrato de cloral	Mirtazapina
Carboplatina	Daunorrubicina	Hidroxicloroquina	Mitomicina
Carmustina	Diclofenaco	Hidroxiureia	Moxifloxacina
Cefaclor	Docetaxel	Ibuprofeno	Mupirocina

Nabumetone	Pemetrexede	Selegilina	Topotecano
Naproxeno	Penicilamina	Sertralina	Toxina botulínica (A e B)
Nevirapina	Penicilinas	Sildenafil	Tramadol
Nicotina	Pirilamina	Sirolimo	Trastuzumab
Norfloxacina	Piroxicam	Sulfadiazina	Trimetrexate
Nortriptilina	Pravastatina	Sulfametoxazol	Ursodiol
Olanzapina	Própolis	Sulfassalazina	Venlafaxina
Ouro e componentes de ouro	Protriptilina	Tacrine	Vimblastina
Oxacilina	Quetiapina	Telitromicina	Vincristina
Oxaliplatina	Quinupristina/dalfo-pristina	Terbinafina	Vonorelbina
Oxcarbazepina	Rabeprazol	Terfenadina	Voriconazol
Paclitaxel	Rifampicina	Testosterona	Zalcitabina
Pamidronato	Riluzol	Ticarcilina	Zaleplon
Pantoprazol	Risperidona	Tioguanina	
Paroxetina	Rivastigmina	Tiotrópio	
Pegfilgastim	Saquinavir	Topiramato	

Estomatite aftoide			
Anagrelide	Cidofovir	Interferons, alfa-2	Rofecoxib
Asparaginase	Cotrimoxazol	Losartan	Sertralina
Aspirina	Diclofenaco	Metotrexato	Sirolimo
Atazanavir	Docetaxel	Mirtazapina	Sulfametoxazol
Azatioprina	Everolimo	Mododrina	Sulfassalazina
Azelastina	Fenoprofeno	Naproxeno	Terbinafina
Aztreonam	Fluoxetina	Olanzapina	Vacina para hepatite B
Bupropiona	Flurbiprofeno	Ouro e componentes de ouro	Valsartan
Candesartana	Ibuprofeno	Pantoprazol	Zalcitabina
Captopril	Imiquimode	Paroxetina	Zaleplon
Cetoprofeno	Indinavir	Pemetrexede	
Cetorolaco	Indometacina	Penicilamina	
Ciclosporina	Interferon beta-1B	Piroxicam	

Estomatodinia		
Alentuzumabe	Garlic	Oxacilina
Amoxicilina	Griseofulvina	Piperacilina
Biperideno	Iodeto de potássio	Ticarcilina
Eritromicina	Lítio	Triantereno
Etionamida	Meticilina	Vitamina A

Exantema			
Abacavir	Atovaquone	Cefepima	Cloroquina
Acetaminofeno	Azatadina	Cefoperazona	Clorotiazida
Acetazolamida	Azatioprina	Cefotaxime	Clorpromazina
Aciclovir	Azelastina	Cefoxitina	Clorpropamida
Ácido fólico	Azitromicina	Cefprozil	Clortalidona
Ácido mefenâmico	Aztreonam	Ceftazidima	Cloroxazona
Ácido nalidíxico	Baclofeno	Ceftriaxona	Cloxacilina
Ácido pantotênico	Benazepril	Cefuroxime	Clozapina
Ácido valproico	Bendroflumetiazida	Celecoxibe	Codeína
Acitretin	Betaxolol	Cetirizina	Colchicina
Albterol	Bexaroteno	Cetoconazol	Colestiramina
Aldesleukin	Bicalutamida	Cetoprofeno	Contraceptivos orais
Alendronato	Biperideno	Cetorolaco	Corticosteroides
Alopurinol	Bisacordil	Cetuximabe	Cotrimoxazol
Alprazolam	Bismuto	Cianocobalamina	Dabigatran
Altretamina	Bisoprolol	Ciclamato	Dacarbazina
Amantadina	Bleomicina	Ciclofosfamida	Dactinomicina
Amicacina	Bromocriptina	Ciclosporina	Dalteparina
Amiloride	Bronfeniramina	Cimetidina	Danazol
Aminofilina	Bumetanida	Ciprofloxacino	Dantrolene
Aminoglutetimida	Bupropiona	Cisplatina	Dapsone
Aminossalicilato de sódio	Buspirona	Citalopram	Daunorrubicina
Amiodarona	Butorfanol	Citarabina	Deferoxamina
Amitriptilina	Calcitonina	Cladribina	Diazepam
Amoxicilina	Candesartana	Claritromicina	Diazóxido
Ampicilina	Captopril	Clindamicina	Diclofenaco
Amprenavir	Carbamazepina	Clofazimina	Dídanosina
Anfotericina B	Carboplatina	Clofibrato	Dietilstilbestrol
Anlodipino	Carisoprodol	Clomifeno	Difenidramina
Aprotinina	Carmustina	Clomipramina	Digoxina
Aripiprazol	Carteolol	Clonazepam	Dihidrotaquisterol
Arsênico	Carvedilol	Clonidina	Diltiazem
Asparaginase	Cefaclor	Clopidogrel	Dimenidrato
Aspartame	Cefadroxila	Clorambucil	Dinitrato de isossorbida
Aspirina	Cefalexina	Cloranfenicol	Dipiridamol
Atenolol	Cefalotina	Clorazepato	Disopiramida
Atorvastatina	Cefazolina	Clordiazepóxido	Disulfiram

Docetaxel	Fentanil	Hidroxiureia	Losartan
Docusato	Fitonadiona	Hidroxizine	Lovastatina
Dopamina	Flavoxato	Ibuprofeno	Maprotilina
Doxazosina	Fluconazol	Imatinibe	Marijuana
Doxiciclina	Fludarabina	Imipenem/cilastatina	Mazindol
Doxorrubicina	Flufenazina	Imipramina	Mebendazol
Efavirenz	Fluorouracil	Indapamida	Meclizina
Efedrina	Fluoxetina	Indinavir	Medroxiprogesterona
Emtricitabina	Flurazepam	Indometacina	Mefloquina
Enalapril	Flurbiprofeno	Infliximab	Melfalan
Enfuvirtide	Flutamida	Insulina	Meloxicam
Enoxaparina	Fluvoxamina	Interferon beta-1A	Memantina
Epinefrina	Fosfomicina	Interferon beta-1B	Mercaptopurina
Epoetina alfa	Furazolidona	Interferons, alfa-2	Mesalazina
Eprosartan	Furosemida	Iodeto de potássio	Mesna
Eritromicina	Gabapentina	Ipratrópio	Metadona
Erlotinibe	Ganciclovir	Irinotecan	Metenamina
Escopolamina	Gatifloxacina	Isoniazida	Metformina
Esomeprazol	Gemifloxacina	Ivermectina	Meticilina
Espectinomicina	Gencitabina	Ketamina	Metildopa
Espironolactona	Genfibrozil	Labetalol	Metilfenidato
Estreptomicina	Gentamicina	Lamivudina	Metiltestosterona
Estreptoquinase	Ginkgo biloba	Lamotrigina	Metisergida
Estrógenos	Glimepirida	Lansoprazol	Metocarbamol
Etambutol	Glipizida	Letrozol	Metoclopramida
Etanercepte	Glucagon	Leuprolide	Metoprolol
Etionamida	Granisetron	Levamisol	Metotrexato
Etodolaco	Griseofulvina	Levodopa	Metronidazol
Etoposide	Haloperidol	Levofloxacino	Miconazol
Famotidine	Halotano	Lidocaína	Midazolam
Fator estimulador de colônia de granulócitos	Heparina	Lincomicina	Minociclina
Felodipina	Heroína	Linezolida	Minoxidil
Fenazopiridina	Hidralazina	Lisinopril	Misoprostol
Fenitoína	Hidrato de cloral	Lítio	Mitomicina
Fenobarbital	Hidroclorotiazida	Lomefloxacina	Mitotane
Fenofibrato	Hidrocodona	Loperamida	Morfina
Fenolftaleína	Hidromorfona	Loratadina	Moxifloxacina
Fenoprofeno	Hidroxicloroquina	Lorazepam	Nabumetona

Exantema (Continuação)			
Nadolol	Pemolina	Ritodrina	Tiopental
Naloxone	Penicilamina	Ritonavir	Tioridazina
Naltrexone	Penicilinas	Rituximab	Tizanidina
Naproxeno	Pentamidina	Rivastigmina	Tobramicina
Natriptano	Pentoxifilina	Rofecoxib	Topiramato
Nateglinida	Pergolide	Ropinirol	Tramadol
Nelfinavir	Perindopril	Rosiglitazona	Tranilcipromina
Neomicina	Pimozida	Sacarina	Trazodona
Nevirapina	Pindolol	Salmeterol	Triamterene
Niacina	Piperacilina	Saquinavir	Trifluoperazina
Nifedipina	Pirazinamida	Sertralina	Trimetoprim
Nimodipina	Pirimetamina	Sinvestatina	Trimetrexato
Nistatina	Piroxicam	Sotalol	Tripolidina
Nitrofurantoína	Pravastatina	Succinilcolina	Urofolitropina
Nitroglicerina	Prazosina	Sucralfato	Vacina para anthrax
Nizatidina	Pregestinas	Sulfadiazina	Vacina para varicela
Norfloxacin	Primidona	Sulfametoxazol	Valsartana
Nortriptilina	Primiquina	Sulfassalazina	Vancomicina
Octreotida	Probenecid	Sulfato de atropina	Vasopressina
Ofloxacin	Procainamida	Sumatriptan	Venlafaxina
Olanzapina	Promazina	Tacrine	Verapamil
Omeprazol	Prometazina	Tacrolimo	Vimblastina
Ondansetron	Propafenona	Talidomida	Vincristina
Orfenadrina	Propiltiouracil	Tamoxifeno	Vitamina A
Ouro e componentes de ouro	Propofol	Terazosina	Vitamina E
Oxacilina	Propoxifeno	Terbinafina	Warfarina
Oxaliplatina	Propranolol	Terbutalina	Zalcitabina
Oxcarbazepina	Protamina	Terfenadina	Zaleplon
Oxitetraciclina	Protriptilina	Testosterona	Zidovudina
Paclitaxel	Pseudoefedrina	Tetraciclina	Ziprasidona
Pamidronato	Quinapril	Tiabendazol	
Pantoprazol	Quinidina	Tiamina	
Papaverina	Quinina	Ticarcilina	
Paromomicina	Quinupristina/ dalfopristina	Ticlopidina	
Paroxetina	Ribavirina	Timolol	
Peg-interferon alfa-2B	Rifampicina	Tioguanina	

Fenômeno de Raynaud			
Anfotericina B	Cisplatina	Interferon beta-1A	Propranolol
Arsênico	Citalopram	Interferons, alfa-2	Sotalol
Atenolol	Clonidina	Labetalol	Sulfassalazina
Azatioprina	Dopamina	Metisergida	Sumatriptano
Betaxolol	Doxorrubicina	Metoprolol	Timolol
Bisoprolol	Espironolactona	Minociclina	Vacina para hepatite B
Bleomicina	Estrógenos	Nadolol	Vimblastina
Bromocriptina	Fluoxetina	Octreotida	Vincristina
Carteolol	Gencitabina	Pindolol	
Ciclosporina	Genfibrozil	Propofol	

Fotossensibilidade			
Acetaminofeno	Benatropina	Ciclobenzaprina	Danazol
Acetazolamida	Benazepril	Ciprofloxacino	Dantrolene
Aciclovir	Bendroflumetiazida	Citalopram	Dapsona
Ácido aminolevulínico	Bergamota	Clofazimina	Dexclorfenoramina
Ácido mefenâmico	Betaxolol	Clofibrato	Diazóxido
Ácido nalidíxico	Bexaroteno	Clomipramina	Diclofenaco
Ácido valproico	Bisoprolol	Clopidogrel	Difenidramina
Acitretin	Bronfeniramina	Clorambucil	Diltiazem
Aldesleukin	Bumetanida	Clorazepato	Dimenidrato
Alopurinol	Bupropiona	Clordiazepóxido	Disopiramida
Alprazolam	Capecitabina	Clorexidine	Docetaxel
Amantadina	Captopril	Clorfeniramina	Dong Quai
Amiloride	Carbamazepina	Cloroquina	Doxiciclina
Aminossalicilato de sódio	Carisoprodol	Clorotiazida	Duloxetina
Amiodarona	Carteolol	Clorpromazina	Efavirenz
Amitriptilina	Carvedilol	Clorpropamida	Enalapril
Anagrelide	Cefazolina	Clortalidona	Epirubicina
Arsênico	Ceftazidima	Clortetraciclina	Epoetina alfa
Atazanavir	Celecoxibe	Clozapina	Escopolamina
Atenolol	Cetirizina	Colchicina	Esomeprazol
Atorvastatina	Cetoconazol	Contraceptivos orais	Espironolactona
Azatadina	Cetoprofeno	Corticosteroides	Estazolam
Azatioprina	Cetotifeno	Cotrimoxazol	Estrógenos
Azitromicina	Ciclamato	Dacarbazina	Etambutol

Fotossensibilidade (Continuação)			
Etionamida	Interferon beta-1A	Nifedipina	Risperidona
Etodolaco	Interferon beta-1B	Nitrofurantoína	Ritonavir
Falbamato	Interferons, alfa-2	Norfloxacina	Rofecoxib
Fenobarbital	Intraconazol	Nortriptilina	Ropinirol
Fenofibrato	Irinotecan	Ofloxacina	Sacarina
Flufenazina	Isoniazida	Olanzapina	Saquinavir
Fluorouracil	Isotretinoína	Ouro e componentes de ouro	Selegilina
Fluoxetina	Kava	Oxcarbazepina	Selênio
Flurbiprofeno	Lamotrigina	Oxitetraciclina	Sertralina
Flutamida	Leuprolide	Paclitaxel	Sildenafil
Fluvoxamina	Levofloxacino	Pantoprazol	Sinvastatina
Fosinopril	Lincomicina	Paroxetina	Sotalol
Furazolidona	Lisinopril	Pentosan	Streptomicina
Furosemida	Lomefloxacina	Pentostatian	Sulfacetamida
Ganciclovir	Loratadina	Pilocarpina	Sulfadiazina
Gatifloxacina	Losartan	Pimodiza	Sulfametoxazol
Gemifloxacina	Maprotiline	Pirazinamida	Sulfassalazina
Gentamicina	Meclizine	Piridoxina	Sulfato de atropina
Glimepiride	Medroxiprogesterona	Pirilamina	Sulindac
Glipzide	Melatonina	Pirimetamina	Sumatriptan
Goldenseal	Meloxicam	Piroxicam	Tacrolimo
Griseofulvina	Mercaptopurina	Pravastatina	Terbinafina
Haloperidol	Merformina	Promazina	Terfenadina
Henna	Mesalazina	Prometazina	Tetraciclina
Heroína	Metenamina	Propiltiouracil	Timerosal
Hidralazina	Metformina	Propranolol	Timolol
Hidroclorotiazida	Metildopa	Protriptilina	Tioguanina
Hidroxicloroquina	Metilfenidato	Psoralênicos	Tioridazina
Hidroxiureia	Metotrexato	Quetiapina	Topiramato
Hidroxizine	Minociclina	Quinapril	Tranilcipromina
Hiosciamina	Minoxidil	Quinidina	Trastuzumabe
Ibuprofeno	Mirtazapina	Quinina	Trazodona
Imatinibe	Mitonicina	Rabeprazol	Tretinoína
Imipramina	Moxifloxacina	Ramipril	Triamtereno
Indapamida	Nabumetona	Ranitidina	Trifluoperazina
Indometacina	Naproxeno	Ribavirina	Trihexifenidil
Infliximab	Naratriptano	Riluzol	Trimetoprim

Trimetrexate	Valsartana	Vimblastina	Zaleplon
Tripolidina	Vardenafil	Vitamina A	Ziprasidona
Vacina para anthrax	Venlafaxina	Voriconazol	Zolmitriptano
Vacina para varicela	Verapamil	Zalcitabina	Zolpidem

Glossite			
Ácido mefenâmico	Claritromicina	Lincomicina	Risedronato
Ácido valproico	Clomipramina	Mercaptopurina	Rivastigmina
Aldesleukin	Cloranfenicol	Meticilina	Ropinirol
Amitriptilina	Clorexidine	Metotrexato	Saquinavir
Amoxicilina	Cloxacilina	Metronidazol	Sertralina
Ampicilina	Cotrimoxazol	Minociclina	Sildenafil
Aripiprazol	Doxiciclina	Mirtazapina	Sulfametoxazol
Atorvastatina	Enalapril	Moxifloxacina	Sulfassalazina
Azelastina	Estazolam	Nabumetona	Tacrine
Betaxolol	Estreptomicina	Olanzapina	Telitromicina
Bleomicina	Etodolaco	Ouro e componentes de ouro	Tetraciclina
Bupropiona	Fluoxetina	Oxacilina	Ticarcilina
Captopril	Fluvoxamina	Pantoprazol	Triamterene
Carbamazepina	Gabapentina	Paroxetina	Trihexifenidil
Cefaclor	Gatifloxacina	Penicilamina	Trimetoprim
Cefadroxil	Guanadrel	Penicilinas	Venlafaxina
Cefpodoxima	Hidroxiureia	Pirimetamina	Voriconazol
Cefprozil	Imipenem/cilastatina	Protriptilina	Zalcitabina
Ceftazidima	Imipramina	Quetiapina	Zaleplon
Ceftriaxona	Interferon beta-1B	Rabeprazol	
Ciclosporina	Lansoprazol	Riluzol	

Herpes simples			
Ácido hialurônico	Bimatoprost	Corticosteroides	Indinavir
Alefacept	Celecoxibe	Diazóxido	Infliximab
Alemtuzumab	Ciclosporina	Eflornitina	Interferon beta-1A
Arsênico	Cidofovir	Enfuvirtida	Interferons, alfa-2
Aspirina	Cladribina	Eprosartan	Isotretinoína
Azacitidina	Clonidina	Fenobarbital	Latanoprost
Azatioprina	Clorambucil	Fluoxetina	Leflunomida
Azelastina	Colágeno	Flurbiprofeno	Meperidina
Basiliximab	Contraceptivos orais	Gentuzumab	Metotrexato

Herpes simples (Continuação)			
Micofenolato	Pimecrolimus	Saquinavir	Tolcapone
Mirtazapina	Psoralênicos	Sibutramina	Trastuzumab
Modafinil	Ribavirina	Sildenafil	Vacina para varicela
Naltrexone	Rivastigmina	Tacrine	Venlafaxina
Pantoprazol	Rofecoxib	Tacrolimo	Voriconazol
Perindopril	Ropinirol	Tizanidina	Zolpidem

Herpes-zóster			
Aciclovir	Clorambucil	Mercaptopurina	Tacrine
Adalimumabe	Corticosteroides	Micofenolato	Tacrolimo
Antimonial pentavalente	Enalapril	Naltrexone	Tiotrópio
Azatioprina	Etanercepte	Ouro e componentes de ouro	Tizanidina
Basiliximab	Fluoxetina	Pantoprazol	Tolcapone
Bortezomibe	Flurbiprofeno	Psoralênicos	Trastuzumab
Celecoxibe	Griseofulvina	Rabeprazol	Vacina contra febre amarela
Ciclofosfamida	Indinavir	Rituximab	Vacina para hepatite B
Ciclosporina	Infliximab	Rofecoxib	Vacina para varicela
Citalopram	Interferon beta-1A	Ropinirol	Venlafaxina
Citarabina	Isoniazida	Saquinavir	Zolpidem

Hiperplasia gengival			
Ácido valproico	Diltiazem	Lamotrigina	Sirolimo
Anlodipino	Eritromicina	Lítio	Tacrolimo
Basiliximab	Estrógenos	Micofenolato	Topiramato
Cetoconazol	Felodipina	Nifedipina	Verapamil
Ciclosporina	Fenitoína	Oxcarbazepina	Vigabatrin
Contraceptivos orais	Fenobarbital	Primidona	Voriconazol
Cotrimoxazol	Ganciclovir	Sertralina	

Língua negra pilosa			
Amitriptilina	Cocaína	Maprotilina	Oxitetraciclina
Amoxicilina	Corticosteroides	Meticilina	Penicilinas
Ampicilina	Cotrimoxazol	Metildopa	Protriptilina
Claritromicina	Fluoxetina	Minociclina	Streptomicina
Clomipramina	Griseofulvina	Nicotina	Sulfametoxazol
Clonazepam	Imipramina	Nortriptilina	Tetraciclina
Cloranfenicol	Lansoprazol	Olanzapina	Ticarcilina
Cloxacilina	Linezolida	Oxacilina	Tranilcipromina

Líquen plano			
Alopurinol	Fenitoína	Lítio	Ramipril
Amitriptilina	Genfibrozil	Mesalazina	Sinvastatina
Anlodipino	Glipizida	Metildopa	Sulfassalazina
Arsênico	Hidroxiureia	Naproxeno	Sulfitos
Aspirina	Imatinibe	Omeprazol	Ticlopidina
Brimonidina	Imipramina	Ouro e componentes com ouro	Timerosal
Captopril	Indometacina	Penicilimina	Ursodiol
Carbamazepina	Infliximabe	Prazosin	Vacina para hepatite B
Cromo	Interferons, alfa-2	Procainamida	Vacina para Influenza
Doxazosina	Labetalol	Psoralênicos	
Espironolactona	Levamisol	Quinidina	
Etanercepte	Levobunolol	Quinina	

Livedo reticular			
Amantadina	Contraceptivos orais	Heparina	Quinidina
Arsênico	Difenidramina	Ibuprofeno	Quinina
Bromocriptina	Estrógenos	Interferon alfa	Tenecteplase
Ciprofloxacino	Gefitinibe	Minociclina	Warfarina

Lúpus eritematoso			
Acetazolamida	Bupropiona	Clorpropamida	Doxorrubicina
Ácido nalidíxico	Capecitabina	Clortalidona	Enalapril
Ácido valproico	Captopril	Clozapina	Esomeprazol
Adalimumabe	Carbamazepina	Contraceptivos orais	Espirinolactona
Alopurinol	Carteolol	Corticosteroides	Estreptomicina
Aminoglutetimida	Cefepima	Cotrimoxazol	Estrógenos
Aminossalicilato de sódio	Cefuroxima	Danazol	Etambutol
Amiodarona	Ciclofosfamida	Dapsona	Etanercepte
Amitriptilina	Ciclosporina	Dasatinibe	Etionamida
Anlodipino	Cimetidina	Diclofenaco	Fenitoína
Atenolol	Clofibrato	Dietilstilbestrol	Fenobarbital
Atorvastatina	Clonidina	Diltiazem	Fenolftaleína
Benazepril	Clorambucil	Disopiramida	Flufenazina
Betaxolol	Clordiazepóxido	Domperidona	Fluorouracil
Bisoprolol	Clorotiazida	Doxazosina	Fluoxetina
Bortezomibe	Clorpromazina	Doxiciclina	Flutamida

Lúpus eritematoso (Continuação)			
Furosemida	Lítio	Penicilinas	Sulfadiazina
Genfibrozil	Lovastatina	Pindolol	Sulfametoxazol
Griseofulvina	Mercaptopurina	Piroxicam	Sulfassalazina
Hidralazina	Mesalazina	Pravastatina	Tamoxifeno
Hidroclorotiazida	Metildopa	Prazosina	Terbinafina
Hidroxiureia	Metiltestosterona	Primidona	Terfenadina
Ibuprofeno	Metisergida	Procainamida	Testosterona
Imipramina	Metoprolol	Prometazina	Tetraciclina
Infliximab	Minociclina	Propafenona	Ticlopidina
Inteferon beta-1A	Minoxidil	Propiltiouracil	Timolol
Interferons, alfa-2	Nadolol	Propranolol	Tioridazina
Iodeto de potássio	Naproxeno	Psoralênicos	Triantereno
Isoniazida	Nifedipina	Quinina	Trifluoperazina
Labetalol	Nitrofurantoína	Ranitidina	Vacina para anthrax
Lamotrigina	Omeprazol	Reserpina	Vacina para hepatite B
Lansoprazol	Ouro e componentes de ouro	Rifabutina	Vacina para varicela
Leflunomida	Oxcarbazepina	Rifampicina	Vancomicina
Leuprolida	Oxitetraciclina	Selênio	Verapamil
Levodopa	Paclitaxel	Sertralina	Vitamina E
Lidocaína	Pantoprazol	Sinvastatina	Voriconazol
Lisinopril	Penicilamina	Somatropina	Zafirlukast

Melanoma maligno			
Ácido aminolevulínico	Clomifeno	Infliximabe	Psoralênicos
Adalimumabe	Contraceptivos orais	Interferons, alfa-2	Selênio
Arsênico	Diazepam	Levodopa	Tacrine
Azatioprina	Etanercepte	Metotrexato	Ustequinumabe
Ciclosporina	Genfibrozil	Paroxetina	Vacina para varicela

Necrólise epidérmica tóxica			
Aceclofenaco	Ácido nalidíxico	Alopurinol	Amiodarona
Acetaminofeno	Ácido valproico	Alprostadil	Amoxicilina
Acetazolamida	Adefovir	Amifostine	Ampicilina
Ácido mefenâmico	Aldesleukin	Aminossalicilato de sódio	Anlodípino

Asparaginase	Cloranfenicol	Fluvoxamina	Nevirapina
Aspirina	Cloroquina	Furosemida	Nifedipina
Atenolol	Clorotiazida	Gatifloxacina	Nimesulida
Atorvastatina	Clorpromazina	Gencitabina	Nitrofurantoína
Azatioprina	Clorpropamida	Gentamicina	Nitroprussiato
Aztreonam	Clortalidona	Griseofulvina	Norfloxacina
Betaxolol	Codeína	Heparina	Ofloxacina
Captopril	Colchicina	Heroína	Omeprazol
Carbamazepina	Cotrimoxazol	Hidroclorotiazida	Ouro e componetnes de ouro
Caspofungina	Dactinomicina	Hidrocodona	Oxacilina
Cefaclor	Dapsona	Hidroxicloroquina	Oxcarbazepina
Cefadroxil	Deferoxamina	Ibuprofeno	Pantoprazol
Cefalexina	Diclofenaco	Imipenem/cilastatina	Papaverina
Cefalotina	Difenidramina	Indapamida	Paroxetina
Cefazolina	Diltiazem	Indometacina	Penicilamina
Cefepima	Dipiridamol	Isoniazida	Penicilinas
Cefoperazona	Dissulfiram	Isotretinoína	Pentamidina
Cefotaxime	Docetaxel	Lamivudina	Pindolol
Cefoxitina	Doxiciclina	Lamotrigina	Piperacilina
Cefpodoxime	Efedrina	Lansoprazol	Piridoxina
Cefprozil	Enalapril	Leflunomida	Pirimetamina
Ceftazidima	Eritromicina	Levofloxacino	Piroxicam
Ceftriaxona	Estavudina	Lisinopril	Pravastatina
Cefuroxime	Estreptomicina	Lomefloxacina	Primidona
Celecoxibe	Etambutol	Lovastatina	Prometazina
Cetoprofeno	Etodolaco	Mefloquina	Propranolol
Cetorolaco	Etoricoxibe	Meloxicam	Quinidina
Cetuximabe	Famotidina	Meperidina	Quinina
Ciclofosfamida	Fenitoína	Mercaptopurina	Ranitidina
Ciclosporina	Fenobarbital	Meticilina	Reserpina
Cimetidina	Fenofibrato	Metildopa	Rifampicina
Ciprofloxacino	Fenolftaleína	Metoprolol	Roxitromicina
Citarabina	Fenoprofeno	Metotrexato	Sinvastatina
Cladribina	Fluconazol	Metronidazol	Sulfacetamida
Claritromicina	Flufenazina	Nabumetone	Sulfadiazina
Clindamicina	Fluoxetina	Nadolol	Sulfametoxazol
Clofibrato	Flurbiprofeno	Naproxeno	Sulfassalazina
Clorambucil	Flutamida	Neomicina	Talidomida

Necrólise epidérmica tóxica (Continuação)			
Terbinafina	Ticarcilina	Trimetoprim	Voriconazol
Terconazol	Timolol	Vacina para anthrax	Zidovudina
Tetraciclina	Tiopental	Vacina para varicela	
Tiabendazol	Tioridazina	Vancomicina	

Penfigoide bolhoso			
Ácido mefenâmico	Ciprofloxacino	Gabapentina	Penicilinas
Adalimumabe	Cloroquina	Ibuprofeno	Psoralênicos
Aldesleukin	Dactinomicina	Iodeto de potássio	Rifampicina
Amoxicilina	Enalapril	Ivermectina	Risperidona
Ampicilina	Enoxaparina	Levofloxacino	Rosuvastatina
Anlodipino	Erlotinibe	Lisinopril	Sulfassalazina
Aspirina	Espironolactona	Nadolol	Terbinafina
Bumetanida	Etanercepte	Omeprazol	Vacina para hepatite B
Captopril	Fosinopril	Ouro e componentes de ouro	Valsartana
Cefalexina	Furosemida	Penicilamina	

Petéquias			
Abciximab	Cladribina	Imatinibe	Octreotida
Ácido valproico	Clorzoxazona	Imipramina	Ofloxacina
Aldesleukin	Clozapina	Indometacina	Piperacilina/tazobactam
Alendronato	Danazol	Interferon beta-1A	Piroxicam
Alopurinol	Diclofenaco	Lamotrigina	Protriptilina
Amitriptilina	Diltiazem	Linezolida	Riluzol
Amoxicilina	Fluconazol	Maprotilina	Sinvastatina
Anlodipino	Fludarabina	Melfalan	Tacrine
Aspirina	Fluoxetina	Mercaptopurina	Ticlopidina
Atorvastatina	Gencitabina	Metildopa	Tioguanina
Aztreonam	Genfibrozil	Minociclina	Tizanidina
Carbamazepina	Gentuzumab	Mirtazapina	Vacina para hepatite B
Ciprofloxacino	Griseofulvina	Mitoxantrona	Voriconazol
Citarabina	Heparina	Nortriptilina	

Pigmentação			
Ácido aminolevulínico	Contraceptivos orais	Imiquimode	Paroxetina
Adalimumabe	Corticosteroides	Indapamida	Pemetrexede
Amiodarona	Dactinomicina	Indinavir	Pimozida
Amitriptilina	Dapsona	Insulina	Pirimetamina
Amoxicilina	Daunorrubicina	Interferon beta-1A	Progestinas
Anfotericina B	Deferoxamina	Interferons, alfa-2	Promazina
Arsênico	Diazepam	Irinotecano	Prometazina
Azatioprina	Dietilstilbestrol	Isotretinoína	Propiltiouracil
Bergamota	Diltiazem	Kava	Propranolol
Betaxolol	Dinoprostone	Labetalol	Psoralênicos
Bevacizumab	Donepezil	Latanoprost	Quinidina
Bimatoprost	Doxiciclina	Leflunomida	Quinina
Bismuto	Doxorrubicina	Leuprolide	Rabeprazol
Bisoprolol	Entricitabina	Levobupivacaína	Ribavirina
Bleomicina	Epirubicina	Lidocaína	Rifabutina
Capecitabina	Escitalopram	Linezolid	Riluzol
Captopril	Esmolol	Lomefloxacin	Risperidona
Carbamazepina	Espironolactona	Medroxiprogesterona	Ropinirol
Carboplatina	Estrógenos	Mercaptopurina	Saquinavir
Carmustina	Etambutol	Metildopa	Sertaconazol
Carteolol	Etodolaco	Metisergida	Sulfadiazina
Ceftriaxona	Etoposide	Metoclopramida	Sulfassalazina
Cetirizina	Fenazopiridina	Metoprolol	Tacrolimo
Cetoconazol	Fenitoína	Metotrexato	Terbinafina
Cetoprofeno	Fenolftaleína	Minociclina	Tetraciclina
Ciclobenzaprina	Flufenazina	Minoxidil	Timolol
Ciclofosfamida	Fluorouracil	Mirtazapina	Tioridazina
Ciclosporina	Fluoxetina	Mitomicina	Tolcapone
Cidofovir	Fluvoxamina	Mitotane	Topiramato
Ciprofloxacino	Ganciclovir	Mitoxantrona	Tretinoína
Cisplatina	Griseofulvina	Niacina	Trifluoperazina
Citalopram	Haloperidol	Ofloxacin	Vacina para varicela
Clofazimina	Henna	Olanzapina	Venlafaxina
Clomipramina	Heroína	Omeprazol	Vimblastina
Clonazepam	Hidroxicloroquina	Orfenadrina	Vincristina
Clonidina	Hidroxiureia	Ouro e componentes de ouro	Vitamina A
Clorexidine	Ifosfamida	Oxitetraciclina	Voriconazol
Cloroquina	Imatinibe	Paclitaxel	Zaleplon
Clorpromazina	Imipramina	Pantoprazol	Zidovudina

Pitiríase rósea			
Acetaminofeno	Captopril	Etanercepte	Notriptilina
Aciclovir	Cetotifeno	Griseofulvina	Omeprazol
Adalimumabe	Clonidina	Imatinibe	Ouro e componentes de ouro
Ampicilina	Clozapina	Isotretinoína	Penicilinas
Arsênico	Codeína	Metronidazol	Terbinafina
Aspirina	Corticosteroides	Mitomicina	
Bismuto	Ergotamina	Naproxeno	

Porfíria			
Ácido nalidíxico	Clorpropamida	Hidrato de cloral	Pirazinamida
Ácido valproico	Cocaína	Hidroxicloroquina	Primidona
Ampicilina	Contraceptivos orais	Imatinibe	Quinidina
Anlodipino	Danazol	Indinavir	Quinina
Carbamazepina	Dapsona	Isoniazida	Ranitidina
Cefepima	Diazepam	Lamotrigina	Rifampicina
Cetoprofeno	Diclofenaco	Lidocaína	Sibutramina
Ciclofosfamida	Dimenidrato	Metformina	Tamoxifeno
Cimetidina	Espironolactona	Metildopa	Tiopental
Cisplatina	Estrógenos	Metoclopramida	Tioridazina
Clonidina	Fenitoína	Metronidazol	Tipranavir/ritonavir
Clorambucil	Fenobarbital	Naproxeno	Tranilcipromina
Cloranfenicol	Flurazepam	Nortriptilina	Voriconazol
Clorazepato	Furosemida	Olmesartana	
Clordiazepóxido	Glipizida	Ondansetron	
Cloroquina	Griseofulvina	Ouro e componentes de ouro	

Prurido			
Abacavir	Ácido fólico	Adapaleno	Alopurinol
Abciximab	Ácido hialurônico	Albendazol	Alprazolam
Acetaminofeno	Ácido mefenêmico	Aldesleukin	Alprostadil
Acetazolamida	Ácido nalidíxico	Alefacept	Altretamina
Acetilcisteína	Ácido pantotênico	Alendronato	Amantadina
Aciclovir	Ácido valproico	Alentuzumabe	Amicacina
Ácido aminolevulínico	Acitretin	Alfentanil	Amiloride

Aminofilina	Bismuto	Cefuroxime	Clorpromazina
Aminoglutetimida	Bisoprolol	Celecoxibe	Clorpropamida
Aminossalicilato de sódio	Bleomicina	Cetirizina	Clortetraciclina
Amiodarona	Bortezomibe	Cetoconazol	Clorzoxazona
Amitriptilina	Bosentan	Cetoprofeno	Clotrimazol
Amoxicilina	Brimonidina	Cetorolaco	Cloxacilina
Ampicilina	Brinzolamida	Cetotifeno	Clozapina
Amprenavir	Bumetanida	Cetuximabe	Codeína
Anagrelide	Bupropiona	Cianocobalamina	Colágeno
Anastrozol	Buspirona	Ciclamato	Colchicina
Anfotericina B	Butorfanol	Ciclobenzaprina	Contraceptivos orais
Anlodipino	Cabergolina	Ciclofosfamida	Corticosteroides
Aprotinina	Cafeína	Ciclosporina	Cotrimoxazol
Aripiprazol	Calcitonina	Cidofovir	Dactinomicina
Arsênico	Capecitabina	Cilostazol	Dalteparina
Asparaginase	Captopril	Cimetidina	Danazol
Aspartame	Carbamazepina	Ciprofloxacino	Dan-Shen
Aspirina	Carboplatina	Cisplatina	Dantrolene
Atazanavir	Carisoprodol	Citalopram	Dapsona
Atenolol	Carteolol	Citarabina	Daptomicina
Atomoxetina	Carvedilol	Cladribina	Daunorrubicina
Atorvastatina	Caspofungina	Claritromicina	Deferoxamina
Atovaquone	Cefaclor	Clindamicina	Desflurane
Atracúrio	Cefadroxil	Clofazimina	Diazepam
Atropina	Cefalexina	Clofibrato	Diazóxido
Azacitidina	Cefalotina	Clomifeno	Diclofenaco
Azitromicina	Cefazolina	Clomipramina	Didanosina
Aztreonam	Cefepima	Clonazepam	Dietilstilbestrol
Baclofeno	Cefixime	Clonidina	Difenidramina
Basiliximab	Cefoperazona	Clopidogrel	Difenoxilato
Benazepril	Cefotetan	Clorambucil	Digoxina
Bendroflumetiazida	Cefotaxima	Cloranfenicol	Diidroergotamina
Bensonatato	Cefoxitina	Clorazepato	Diltiazem
Betaxolol	Cefpodoxima	Clordiazepóxido	Dipiridamol
Bexaroteno	Cefprozil	Clorexidine	Disopiramida
Bicalutamida	Ceftazidima	Cloroquina	Dobutamina
Bimatoprost	Ceftriaxona	Clorotiazida	Docetaxel

Prurido (Continuação)			
Domperidona	Fenazopiridina	Henna	Lansoprazol
Donepezil	Fenitoína	Heparina	Latanoprost
Dopamina	Fenobarbital	Heroína	Leflunomida
Doxazosina	Fenofibrato	Hidralazina	Letrozol
Doxercalciferol	Fenolftaleína	Hidrato de cloral	Leucovorin
Doxiciclina	Fenoprofeno	Hidroclorotiazida	Leuprolide
Doxorrubicina	Fentanil	Hidrocodona	Levalbuterol
Droperidol	Fluconazol	Hidromorfona	Levamisol
Duloxetina	Flufenazina	Hidroxicloroquina	Levobunolol
Efavirenz	Fluorouracil	Hidroxiureia	Levobupivacaína
Eflornitina	Fluoxetina	Ibuprofeno	Levofloxacino
Enalapril	Flurazepam	Imatinibe	Lidocaína
Enfuvirtide	Flurbiprofeno	Imiglucerase	Lincomicina
Enoxaparina	Fluvoxamina	Imipenem/cilastatina	Lindano
Entricitabina	Fondaparinux	Imipramina	Linezolida
Epinastina	Formoterol	Imiquimode	Lisinopril
Epirubicina	Fosfomicina	Indapamida	Lítio
Epoetina alfa	Fosinopril	Indinavir	Lomefloxacina
Eprosartan	Furazolidona	Indometacina	Loperamida
Ergocalciferol	Furosemida	Infliximab	Loratadina
Eritromicina	Gabapentina	Insulina	Lorazepam
Ertapenem	Ganciclovir	Insulina glargina	Losartan
Escitalopram	Ganirelix	Interferon beta-1A	Lovastatina
Esomeprazol	Gatifloxacina	Interferons, alfa-2	Maprotilina
Espironolactona	Gefitinibe	Intraconazol	Marijuana
Estazolam	Gencitabina	Ipratrópio	Mebendazol
Estrógenos	Genfibrozil	Irinotecan	Medroxiprogesterona
Etambutol	Gentamicina	Isoniazida	Mefloquina
Etanercepte	Ginkgo biloba	Isoproterenol	Melfalan
Etodolaco	Ginseng	Isotretinoína	Meloxicam
Etoposide	Glimepirida	Ivermectina	Memantina
Exemestane	Glipizida	Kava	Meperidina
Famotidina	Glucosamina	Ketamina	Mercaptopurina
Fanciclovir	Griseofulvina	Labetalol	Mesalazina
Fator estimulador de colônia de granulócitos	Guanabenz	Lamivudina	Mesna
Felodipina	Haloperidol	Lamotrigina	Metadona

Metenamina	Nicotina	Pentamidina	Rifampicina
Metformina	Nifedipina	Pentosan	Riluzol
Meticilina	Nimodipina	Pentoxifilina	Risedronato
Metildopa	Nistatina	Pergolida	Risperidoma
Metilfenidato	Nitazoxanida	Perindopril	Ritonavir
Metiltestosterona	Nitrofurantoína	Pilocarpina	Rituximab
Metisergida	Nitrofurazona	Pimecrolimus	Rizatriptan
Metocarbamol	Nizatidina	Pimozida	Rofecoxib
Metoprolol	Norfloxacina	Pindolol	Ropinirol
Metotrexato	Nortriptilina	Piperacilina	Rosuvastatin
Metronidazol	Octreotida	Pirazinamida	Sacarina
Micofenolato	Ofloxacina	Pirimetamina	Salmeterol
Miconazol	Olanzapina	Piroxicam	Saquinavir
Midazolam	Olopatadina	Pramipexol	Selênio
Midodrine	Omalizumabe	Pravastatina	Senna
Minociclina	Omeprazol	Praziquantel	Sertaconazol
Minoxidil	Ondansetron	Prazosin	Sertralina
Mirtazapina	Orfenadrina	Primaquina	Sibutramina
Mitomicina	Ouro e componentes de ouro	Pritriptilina	Sildenafil
Mitotane	Oxacilina	Probenecid	Sinvastatina
Modafinil	Oxaliplatina	Procainamida	Sirolimo
Mononitrato de isossorbida	Oxcarbazepina	Progestinas	Somatropina
Morfina	Oxibutinina	Propafenona	Sotalol
Moxifloxacina	Oxicodona	Propiltiouracil	Spectinomicina
Mupirocina	Oxitetraciclina	Propofol	Streptomicina
Myrrh	Paclitaxel	Propoxifeno	Streptoquinase
Nabumetone	Palonoxetron	Propranolol	Succinilcolina
Nadolol	Pancurônio	Psoralênicos	Sucralfato
Naloxone	Pantoprazol	Quinapril	Sufentanil
Naltrexone	Papaverina	Quinidina	Sulfacetamida
Naproxeno	Paromomicina	Quinina	Sulfadiazina
Nelfinavir	Paroxetina	Quinupristina/dalfopristina	Sulfametoxazol
Neomicina	Peg-interferon alfa-2B	Rabeprazol	Sulfassalazina
Nesiritide	Pegvisomant	Ramopril	Sulfitos
Nevirapina	Pemetrexede	Ranitidina	Sumatriptan
Niacina	Penicilamina	Reserpina	Tacrine
Niacinamida	Penicilinas	Ribavirina	Tacrolimo

Prurido (Continuação)			
Tadalafil	Tiabendazol	Trandolapril	Valsartana
Talidomida	Tiamina	Tranilcipromine	Vancomicina
Tamoxifeno	Ticarcilina	Travoprost	Vardenafil
Tansulosina	Ticlopidina	Trazodone	Venlafaxina
Tegaserod	Timolol	Treprostinil	Verapamil
Telitromicina	Tioguanina	Tretinoína	Vinciscina
Telmisartan	Tiopental	Triantereno	Vitamina A
Temozolomida	Tiotrópio	Trifluoperazina	Voriconazol
Terazosin	Tizanidina	Trimetoprim	Warfarina
Terbinafina	Tobramicina	Trimetrexate	Zalcitabina
Terbutalina	Tolcapone	Unoprostone	Zaleplon
Terconazol	Tolterodina	Ursodiol	Zidovudina
Terfenadina	Topiramato	Vacina para anthrax	Zolmitriptano
Testosterona	Toxina botulínica (A e B)	Vacina para hepatite B	Zolpidem
Tetraciclina	Tramadol	Valaciclovir	

Pseudolinfoma			
Ácido valproico	Cimetidina	Gencitabina	Nebumetona
Adalimumabe	Claritromicina	Genfibrozil	Nitrofurantoína
Alopurinol	Clonazepam	Ibuprofeno	Nizatidina
Alprazolam	Clonidina	Indometacina	Ouro e componentes de ouro
Amitriptilina	Clorpromazina	Infliximabe	Penicilinas
Anlodipino	Cotrimoxazol	Interleucina 2	Procainamida
Aspirina	Dapsona	Lamotrigina	Ranitidina
Atenolol	Diclofenaco	Lítio	Sulfametoxazol
Bromocriptina	Diltiazem	Lorazepam	Sulfassalazina
Captopril	Estrógenos	Lornoxicam	Tamoxifeno
Carbamazepina	Etanercepte	Losartan	Terfenadina
Cefixime	Fenitoína	Lovastatina	Tioridazina
Cetoprofeno	Fluoxetina	Metotrexato	
Ciclosporina	Furosemida	Naproxeno	

Psoríase			
Ácido valproico	Alefacept	Aripiprazol	Betaxolol
Acitretin	Amiodarona	Arsênico	Bisoprolol
Adalimumabe	Amoxicilina	Aspirina	Bupropiona
Aldesleukin	Ampicilina	Atenolol	Captopril

Carbamazepina	Esmolol	Mesalasina	Rofecoxib
Carteolol	Etanercepte	Metiltestosterona	Ropinirol
Carvedilol	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Metipranolol	Saquinavir
Celecoxibe	Fluorouracil	Metoprolol	Sotalol
Certolizumabe	Fluoxetina	Metotrexato	Sulfametoxazol
Cetoprofeno	Ganciclovir	Modafinil	Sulfassalazina
Ciclosporina	Genfibrozil	Nadolol	Tacrine
Cimetidina	Glimepiride	Omeprazol	Talidomida
Citalopram	Glipizide	Ouro e componentes de ouro	Terbinafina
Claritromicina	Henna	Paroxetina	Terfenadina
Clomipramina	Hidroxicloroquina	Peg-interferon alfa-2B	Testosterona
Clonidina	Hidroxiureia	Penicilamina	Tetraciclina
Clorambucil	Ibuprofeno	Perindopril	Tiabendazol
Cloroquina	Indometacina	Pindolol	Timolol
Clortalidona	Infliximab	Primaquina	Tioguanina
Contraceptivos orais	Interferon beta-1B	Propranolol	Tocilizumabe
Cotrimoxazol	Interferon, alfa-2	Psoralênicos	Toxina botulínica (A e B)
Diclofenaco	Labetalol	Quinidina	Trazodona
Digoxina	Letrozol	Quinina	Ursodiol
Diltiazem	Levamisol	Rabeprazol	Venlafaxina
Dipiridamol	Levobetaxolol	Ranitidina	Voriconazol
Docetaxel	Lítio	Risperidona	Zaleplon
Doxiciclina	Losartana	Ritonavir	
Enalapril	Mefloquina	Rivastigmina	

Psoríase pustulosa			
Aceclofenaco	Atenolol	Doxorrubicina	Meticilina
Acetazolamida	Ciclosporina	Etanercepte	Morfina
Adalimumabe	Cimetidina	Hidroxicloroquina	Penicilinas
Aminoglutetimida	Clopidogrel	Indometacina	Propranolol
Amiodarona	Cloroquina	Infliximabe	Ramipril
Amoxicilina	Corticosteroides	Interferon beta-1B	Terbinafina
Ampicilina	Diclofenaco	Iodeto de potássio	Ustekinumabe
Aspirina	Diltiazem	Lítio	

Púrpura			
Acetaminofeno	Capecitabina	Clorpropamida	Estreptoquinase
Acetazolamida	Captopril	Clortalidona	Estrógenos
Ácido mefenâmico	Carbamazepina	Clozapina	Etambutol
Ácido nalidíxico	Carteolol	Colchicina	Etanercepte
Ácido valproico	Carvedilol	Contraceptivos orais	Etionamida
Acitretin	Cefaclor	Corticosteroides	Etodolaco
Aldesleukin	Cefalexina	Cotrimoxazol	Etoposide
Alentuzumabe	Cefalotina	Danazol	Famotidina
Alopurinol	Cefoxitina	Dapsona	Felodipina
Alprazolam	Ceftriaxona	Deferoxamina	Fenitoína
Alteplase	Cefuroxime	Diazepam	Fenobarbital
Amiloride	Celecoxibe	Diazóxido	Fenoprofeno
Aminoglutetimida	Cetirizina	Diclofenaco	Fentanil
Aminossalicilato de sódio	Cetoconazol	Didanosina	Fluconazol
Amiodarona	Cetoprofeno	Dietilstilbestrol	Flufenazina
Amitriptilina	Cetorolaco	Difenidramina	Fluoxetina
Amoxicilina	Ciclobenzaprina	Digoxina	Flurazepam
Ampicilina	Ciclofosfamida	Diltiazem	Flurbiprofeno
Anfotericina B	Ciclosporina	Dipiridamol	Fluvoxamina
Anlodipino	Cilostazol	Disopiramida	Fondaparinux
Arsênico	Cimetidina	Dissulfiram	Furosemida
Aspartame	Ciprofloxacino	Donepezil	Gabapentina
Aspirina	Citalopram	Doxazosina	Galantamina
Atazanavir	Cladribina	Doxiciclina	Ganciclovir
Atenolol	Claritromicina	Doxorrubicina	Gentamicina
Azatadina	Clindamicina	Drotrecogin alfa	Glipizida
Azatioprina	Clofibrato	Duloxetina	Griseofulvina
Aztreonam	Clomifeno	Efedrina	Haloperidol
Bendroflumetiazida	Clomipramina	Enalapril	Heparina
Betacaroteno	Clonazepam	Enoxaparina	Heroína
Betaxolol	Clopidogrel	Entacapone	Hidralazina
Bisoprolol	Clorambucil	Eprosartan	Hidrato de cloral
Bromocriptina	Cloranfenicol	Escitalopram	Hidroclorotiazida
Bumetanida	Clorazepato	Esmolol	Hidroxicloroquina
Buspirona	Clordiazepóxido	Espironolactona	Hidroxiureia
Bussulfan	Clorotiazida	Estazolam	Hidroxizine
Cafeína	Clorpromazina	Estreptomicina	Ibuprofeno

Imipramina	Metilfenidato	Piperacilina	Tamoxifeno
Indapamida	Metiltestosterona	Pirazinamida	Tenecteplase
Indometacina	Metoclopramida	Piridoxina	Tenofovir
Insulina	Metoprolol	Pirilamina	Terfenadina
Interferons, alfa-2	Metotrexato	Pirimetamina	Tetraciclina
Iodeto de potássio	Miconazol	Piroxicam	Tiamina
Isoniazida	Minociclina	Pravastatina	Ticarcilina
Itraconazol	Mitomicina	Procainamida	Ticlopidina
Labetalol	Mitoxantrona	Promazina	Timolol
Lamotrigina	Naltrexone	Prometazina	Tioguanina
Leflunomida	Naproxeno	Propafenona	Tiopental
Leuprolida	Naratriptano	Propiltiouracil	Tioridazina
Levamisol	Nifedipina	Propranolol	Tizanidina
Levobupivacaína	Nimodipina	Protriptilina	Tobramicina
Levodopa	Nitrofurantoína	Quinidina	Topiramato
Levofloxacino	Nitroglicerina	Quinina	Topotecano
Lidocaína	Nortriptilina	Rabeprazol	Toxina botulínica (A e B)
Lincomicina	Octreotida	Ramipril	Trazodona
Lindano	Ofloxacina	Ranitidina	Triantereno
Lisinopril	Omeprazol	Reserpina	Trifluoperazina
Lítio	Ouro e componentes de ouro	Rifampicina	Tripolidina
Lomefloxacina	Oxaliplatina	Riluzol	Vacina para hepatite B
Loratadina	Oxcarbazepina	Risperidona	Vacina para varicela
Lorazepam	Oxitetraciclina	Rivastigmina	Valaciclovir
Losartan	Paclitaxel	Rofecoxib	Vancomicina
Lovastatina	Paroxetina	Ropinirol	Varfarina
Maprotilina	Peg-interferon alfa-2B	Sertralina	Vasopressina
Medroxiprogesterona	Pemetrexede	Sinvastatina	Verapamil
Melfalan	Penicilamina	Sirolimo	Vimblastina
Meloxicam	Penicilinas	Sulfadiazina	Voriconazol
Mercaptopurina	Pentamidina	Sulfametoxazol	Zaleplon
Metadona	Pentosan	Sulfassalazina	Zidovudina
Metformina	Pentoxifilina	Tacrine	Zolpidem
Meticilina	Perindopril	Tacrolimo	
Metildopa	Pindolol	Talidomida	

Pústulas			
Acetazolamida	Claritromicina	Furosemida	Perindopril
Ácido aminolevulínico	Clomipramina	Heroína	Pirimetamina
Alopurinol	Cloranfenicol	Hidroxicloroquina	Quinidina
Amoxicilina	Cloroquina	Imipenem/cilastatina	Ranitidina
Ampicilina	Clorpromazina	Infliximab	Ritodrina
Azitromicina	Cotrimoxazol	Isoniazida	Sinvastatina
Bexaroteno	Dactinomicina	Ivermectina	Sulfametoxazol
Capsicum	Diltiazem	Lítio	Sulfassalazina
Captopril	Dissulfiram	Lomefloxacina	Tacrolimo
Carbamazepina	Entricitabina	Minociclina	Terbinafina
Cefaclor	Eritromicina	Nadolol	Tetraciclina
Cefalexina	Estreptomicina	Naproxeno	Venlafaxina
Cefazolina	Fenitoína	Norfloxacina	Zaleplon
Cefoxitina	Fenobarbital	Olanzapina	
Cefuroxime	Fentanil	Oxitetraciclina	
Celecoxibe	Fluoxetina	Paclitaxel	

Pustulose exantemática generalizada aguda			
Acarbose	Clindamicina	Furosemida	Omeprazol
Acetaminofeno	Clopidogrel	Galantamina	Penicilinas
Acetazolamida	Cloranfenicol	Ginkgo biloba	Piperacilina
Alopurinol	Cloroquina	Hidroclorotiazida	Pirimetamina
Amoxicilina	Clorzoxazona	Hidroxicloroquina	Progestinas
Ampicilina	Clozapina	Imatinibe	Pseudoefedrina
Anfotericina B	Codeína	Imipenem/cilastina	Quinidina
Aspirina	Corticosteroides	Intraconazol	Ranitidina
Bamifilina	Cotrimoxazol	Isoniazida	Sinvastatina
Carbamazepina	Dapsona	Lamotrigina	Streptomicina
Cefaclor	Diltiazem	Lansoprazol	Sulfametoxazol
Cefalexina	Doxiciclina	Metronidazol	Sulfassalazina
Cefazolina	Eritromicina	Minociclina	Terbinafina
Cefepima	Erlotinibe	Morfina	Tetrazepam
Ceftazidima	Etanercepte	Nadoxolol	Ticlopidina
Ceftriaxona	Famotidina	Nifedipina	Vancomicina
Cefuroxima	Fenitoína	Nimesulida	
Celecoxibe	Fenobarbital	Nimodipina	
Ciprofloxacino	Fluconazol	Nistatina	

Queilite			
Acitretina	Eflornitina	Ouro e componentes de ouro	Streptomicina
Aripiprazol	Gatifloxacina	Paroxetina	Sulfassalazina
Atorvastatina	Glucagon	Própolis	Tetraciclina
Bexaroteno	Indinavir	Propranolol	Timerosal
Cianocobalamina	Interferon beta-1B	Psoralênicos	Tretinoína
Clofazimina	Isotretinoína	Ritonavir	Vitamina A
Clomipramina	Lítio	Saquinavir	Voriconazol
Dactinomicina	Metildopa	Sinvastatina	Zaleplon

Reação de hipersensibilidade (senso lato)			
Abacavir	Basiliximab	Cefpodoxime	Clorzoxazona
Acetaminofeno	Benazepril	Cefprozil	Cloxacilina
Acetilcisteína	Benzalcônio	Ceftazidima	Colágeno
Aciclovir	Benzonatato	Ceftriaxona	Colchicina
Ácido hialurônico	Bismuto	Cefuroxime	Corticosteroides
Ácido valproico	Bleomicina	Celecoxibe	Cotrimoxazol
Alefacept	Bortezomibe	Cetoconazol	Dacarbazina
Alendronato	Brimonidina	Cetorolaco	Dapsona
Aloe vera (gel, suco, folha)	Bupropiona	Cianocobalamina	Daptomicina
Alopurinol	Cafeína	Cíclamato	Deferoxamina
Alteplase	Calcitonina	Ciclofosfamida	Desloratadina
Aminofilina	Camomila	Ciclosporina	Diazepam
Aminossalicilato de sódio	Capecitabina	Cimetidina	Diazóxido
Amitriptilina	Capsicum	Ciprofloxacino	Diclofenaco
Amobasbital	Carbamazepina	Cisatracúrio	Didanosina
Amoxicilina	Carboplatina	Cisplatina	Difenidramina
Ampicilina	Cefaclor	Citarabina	Diltiazem
Aprotinina	Cefadroxil	Claritromicina	Dobutamina
Asparaginase	Cefalexina	Clindamicina	Docetaxel
Aspirina	Cefazolina	Clopidogrel	Domperidona
Azacitidina	Cefepima	Clorambucil	Doxiciclina
Azatioprina	Cefixime	Cloranfenicol	Doxorrubicina
Azidromicina	Cefoperazona	Clorexidine	Edrofônio
Aztreonam	Cefotaxime	Clorfeniramina	Efavirenz

Reação de hipersensibilidade (senso lato) (Continuação)			
Enfuvirtide	Indometacina	Nistatina	Ramipril
Enoxaparina	Infliximab	Nitrofurantoína	Ranitidina
Epirubicina	Insulina	Ofloxacina	Rasburicase
Epoetina alfa	Interferon beta-1A	Olanzapina	Rituximab
Equinácea	Interferons, alfa-1	Omalizumabe	Salmeterol
Eritromicina	Isoniazida	Ondansetron	Sinvastatina
Ertapenem	Kava	Orfenadrina	Succinilcolina
Espectinomicina	Labetalol	Ouro e componentes de ouro	Sulfacetamida
Etambutol	Lamivudina	Oxacilina	Sulfadiazina
Etoposide	Lamotrigina	Oxaliplatina	Sulfametoxazol
Fanciclovir	Lansoprazol	Oxcarbazepina	Sulfassalazina
Fenilefrina	Laronidase	Oxitetraciclina	Sulfato de protamina
Fenitoína	Leucovorin	Paclitaxel	Sulfitos
Fenobarbital	Levalbuterol	Pamidronato	Talidomida
Fitonadiona	Levobunolol	Pancurônio	Telitromicina
Flavoxato	Levofloxacino	Pantoprazol	Terbinafina
Fluconazol	Levotiroxina	Peg-interferon alfa-2B	Testosterona
Fluoxetina	Lidocaína	Pegvisomant	Tetraciclina
Flurbiprofeno	Liotironina	Pemetrexede	Tiabendazol
Garlic	Lomefloxacina	Penicilamina	Ticarcilina
Gatifloxacina	Loperamida	Penicilinas	Timerosal
Gemifloxacina	Lovastatina	Pilocarpina	Tioridazina
Gentamicina	Melfalan	Piperacilina	Tiotrópio
Glucosamina	Meloxicam	Pirazinamida	Tobramicina
Granisetron	Mesalazina	Piridoxina	Trazodona
Haloperidol	Meticilina	Pirimetamina	Trimetobenzamida
Henna	Metildopa	Pravastatina	Trimetrexate
Heparina	Metilfenidato	Primidona	Vacina para anthrax
Heroína	Metiltestosterona	Probenecid	Vacina para hepatite B
Hidralazina	Metotrexato	Prometazina	Vancomicina
Hidrato de cloral	Metronidazol	Propiltiouracil	Vimblastina
Hidroxizine	Minociclina	Própolis	Vitamina A
Ibuprofeno	Naproxeno	Protamina	Warfarina
Imiglucerase	Nelfinavr	Quinapril	Zidovudina
Imipenem/cilastatina	Neomicina	Quinetazona	
Imunoglobulina I.V.	Nevirapina	Quinidina	
Inamrinona	Nicotina	Quinina	

Reação Jarisch-Herxheimer		
Amoxicilina	Cloxacilina	Penicilinas
Azitromicina	Cotrimoxazol	Pentamidina
Ceftriaxona	Griseofulvina	Píperacilina
Cefuroxime	Meticilina	Tiabendazol
Cetoconazol	Oxacilina	Ticarcilina

Reações anaflactoides			
Abacavir	Basiliximab	Cefprozil	Corticosteroides
Abciximab	Bendroflumetiazida	Ceftazidime	Cotrimoxazol
Acetaminofeno	Benzalcônio	Ceftriaxona	Creatina
Acetazolamida	Betaxolol	Cefuroxime	Dacarbazina
Acetilcisteína	Bismuto	Celecoxibe	Dactinomicina
Aciclovir	Bisoprolol	Cetirizina	Dalteparina
Ácido fólico	Bleomicina	Cetoconazol	Dantrolene
Ácido hialurônico	Bortezomibe	Cetoprofeno	Daunorrubicina
Ácido mefenâmico	Bromocriptina	Cetorolaco	Deferoxamina
Ácido nalidíxico	Bupropiona	Cianocobalamina	Desloratadina
Adenosina	Cafeína	Ciclobenzaprina	Dexclorfeniramina
Alentuzumabe	Calcitonina	Ciclofosfamida	Dextrometorfano
Aloe vera (gel, suco, folha)	Camomila	Ciclosporina	Diazepam
Alteplase	Captopril	Cimetidina	Diclofenaco
Amiloride	Carboplatina	Ciprofloxacino	Dídanosina
Aminoglutetimida	Carisoprodol	Cisatracúrio	Difenidramina
Amitriptilina	Carteolol	Cisplatina	Difenoxilato
Amoxicilina	Carvedolol	Citarabina	Dimenidrinato
Ampicilina	Caspofungina	Claritromicina	Dipiridamol
Anfotericina B	Cefaclor	Clindamicina	Domperidona
Aprotinina	Cefadroxil	Clinídio	Doxiciclina
Asparaginase	Cefalexina	Cloranfenicol	Doxorrubicina
Aspartame	Cefalotina	Clorexidine	Edrofônio
Aspirina	Cefazolina	Clorotiazida	Enalapril
Atenolol	Cefepima	Clorpromazina	Enoxaparina
Azacitidina	Cefixime	Clorzoxazona	Epírrubicina
Azatioprina	Cefotaxime	Cloxacilina	Epoetina alfa
Azitromicina	Cefoxitina	Codeína	Eptifibatida
Aztreonam	Cefpodoxime	Colchicina	Equinácea

Reações anafilactoides (Continuação)			
Eritromicina	Gentamicina	Loratadina	Paclitaxel
Ertapenem	Glutamato monossódico	Losartan	Palivizumab
Escitalopram	Granisetron	Marijuana	Pancurônio
Escopolamina	Griseofulvina	Medroxiprogesterona	Pantoprazol
Espectinomicina	Heparina	Mefloquina	Paracetamol
Espironolactona	Hepatite B vaccineumomab e iodine	Melfalan	Pegfilgrastim
Estreptomicina	Hidromorfona	Meloxicam	Peg-interferon alfa-2B
Estreptoquinase	Hiosciamina	Meticilina	Pegvisomant
Etambutol	Ibuprofeno	Metiltestosterona	Penicilinas
Etanolamina	Ifosfamida	Metocarbamol	Perindopril
Etomidato	Imiglucerase	Metotrexato	Piperacilina
Etoposide	Imunoglobulina I.V.	Miconazol	Pirilamina
Fator estimulador de crescimento de granulócitos	Indapamida	Midazolam	Pirimetamina
Fenazopiridina	Indometacina	Minociclina	Piroxicam
Fenoprofeno	Infliximab	Minoxidil	Pravastatina
Fentanil	Insulina	Misoprostol	Prazosina
Fitonadiona	Interferon beta-1A	Moxifloxacina	Probenecid
Fluconazol	Interferon beta-1B	Nabumetone	Progestinas
Flufenazina	Intraconazol	Naproxeno	Prometazina
Fluorouracil	Ipratrópio	Neomicina	Propofol
Fluoxetina	Isoniazida	Niacina	Propranolol
Flurbiprofeno	Labetalol	Nitrofurantoína	Protamina
Fluvoxamina	Lamivudina	Nitroglicerina	Psoralênicos
Formoterol	Lamotrigina	Norfloxacina	Quinupristina/dalfopristina
Fosfomicina	Lansoprazol	Octreotida	Radiocontraste
Fosinopril	Laronidase	Ofloxacina	Ramipril
Furosemida	Leflunomida	Omalizumabe	Ranitidina
Ganciclovir	Leucovorin	Omeprazol	Rasburicase
Garlic	Levamisol	Ondansetron	Repaglinida
Gatifloxacina	Levobupivacaína	Orfenadrina	Riboflavina
Gefitinibe	Levofloxacino	Ouro e componentes de ouro	Rifampicina
Gemifloxacina	Lidocaína	Oxacilina	Risperidona
Gencitabina	Lincomicina	Oxaliplatina	Ritodrina
Genfibrozil	Lisinopril	Oxitetraciclina	Ritonavir

Rocurônio	Telitromicina	Tiopental	Vardenafil
Sinvastatina	Tenecteplase	Tioridazina	Vasopressina
Succinilcolina	Terazosina	Toxina botulínica (A e B)	Vecurônio
Sulfadiazina	Terbinafina	Tramadol	Vincristina
Sulfametoxazol	Terfenadina	Trastuzumab	Vitamina A
Sulfassalazina	Testosterona	Triantereno	Vitamina K
Sulfato de atropina	Tetraciclina	Trifluoperazina	Voriconazol
Sulfato de protamina	Tiabendazol	Trimetoprim	Zalcitabina
Sulfitos	Tiamina	Vacina para anthrax	Zolpidem
Sumatriptano	Ticarcilina	Vacina para hepatite B	
Tacrolimo	Timolol	Vancomicina	

Reações fototóxicas			
Aciclovir	Codeína	Hidroclorotiazida	Pantoprazol
Ácido nalidíxico	Cotrimoxazol	Hidroxicloroquina	Piperacilina
Acitretin	Dactinomicina	Hidroxiureia	Promazina
Alprazolam	Diplofloxacina	Interferons, alfa-2	Propranolol
Ampicilina	Docetaxel	Intraconazol	Protriptilina
Aspirina	Dong Quai	Levofloxacino	Psoralênicos
Atorvastatina	Doxiciclina	Lomefloxacina	Rofecoxib
Bendroflumetiazida	Doxorrubicina	Mercaptopurina	Sinvastatina
Bergamota	Epirubicina	Metotrexato	Sulfametoxazol
Bleomicina	Etoposide	Minociclina	Tamoxifeno
Buspirona	Fenofibrato	Mitomicina	Terazosin
Capecitabina	Fluorouracil	Nabumetona	Tetraciclina
Captopril	Fluoxetina	Naproxeno	Tioridazina
Cefazolina	Furosemida	Norfloxacina	Tobramicina
Cetirizina	Gencitabina	Nortriptilina	Vimblastina
Ciprofloxacino	Glipizida	Ofloxacina	Voriconazol
Claritromicina	Goldenseal	Oxaliplatina	
Clorpromazina	Haloperidol	Paclitaxel	

Rubor			
Acetaminofeno	Adenosina	Amil nitrato	Amitriptilina
Acetilcisteína	Alemtuzumab	Amiloride	Anastrozol
Ácido ascórbico	Alprostadil	Aminofilina	Anfotericina B
Ácido fólico	Amifostine	Amiodarona	Anlodipino

Rubor (Continuação)			
Aprepitant	Ciclobenzaprina	Enalapril	Hidromorfona
Arsênico	Ciclofosfamida	Epinefrina	Hidroxizine
Asparaginase	Ciclosporina	Epirubicina	Hiosciamina
Aspirina	Ciprofloxacino	Ertapenem	Ibuprofeno
Atracúrio	Cisatracúrio	Escitalopram	Imiglucerase
Azalastina	Cisplatina	Escopolamina	Imipenem/cilastatina
Azatadina	Clomifeno	Esmolol	Imipramina
Baclofeno	Clomipramina	Esomeprazol	Imunoglobulina I.V.
Basiliximab	Clorpropamida	Espironolactona	Indapamida
Benazepril	Clorzoxazona	Estazolam	Indinavir
Betanecol	Codeína	Estreptoquinase	Indometacina
Betaxolol	Colchicina	Estrógenos	Insulina
Biperideno	Corticosteroides	Etodolaco	Ipratrópio
Bisoprolol	Cotrimoxazol	Etoposide	Irinotecan
Bleomicina	Dacarbazina	Famotidina	Isoniazida
Bosentan	Danazol	Fator estimulador de colônia de granulócitos	Isoproterenol
Bretílio	Daptomicina	Felodipina	Isotretinoína
Bromocriptina	Daunorrubicina	Fenoldopam	Labetalol
Bupropiona	Deferoxamina	Fentanil	Lamotrigina
Buspirona	Desmopressina	Fentolamina	Laronidase
Butorfanol	Diazepam	Fitonadiona	Leuprolide
Calcitonina	Diazóxido	Flumazenil	Levodopa
Capsicum	Diclofenaco	Fluoxetina	Levotiroxina
Captopril	Dietilstilbestrol	Flurazepam	Lisinopril
Carbacol	Difenoxilato	Flurbiprofeno	Lomefloxacina
Carboplatina	Diltiazem	Fosinopril	Lomustine
Carisoprodol	Dimenidrato	Furazolidona	Loratadina
Carmustina	Dinitrato de isossorbida	Furosemida	Losartan
Carteolol	Dinoprostone	Gemifloxacina	Lovastatina
Caspofungin	Dipiridamol	Glipizida	Maprotilina
Cefaclor	Dissulfiram	Glucosamina	MDMS
Cefoxitina	Docetaxel	Glutamato monossódico	Medroxiprogesterona
Cefpodoxima	Donepezil	Griseofulvina	Meperidina
Ceftazidima	Doxazosina	Haloperidol	Mesna
Ceftriaxona	Doxorrubicina	Hidralazina	Metadona
Cetirizina	Edrofônio	Hidrato de cloral	Metiltestosterona
Cetorolaco	Efavirenz	Hidrocodona	Metisergide

Metocarbamol	Paroxetina	Risperidona	Terfenadina
Metoclopramida	Peg-interferon alfa-2B	Rituximab	Testosterona
Metronidazol	Penicilamina	Rivastigmina	Tiabendazol
Miconazol	Pentoxifilina	Rizatriptano	Topiramato
Midodrina	Pilocarpina	Rofecoxib	Tramadol
Minoxidil	Pirazinamida	Ropinirol	Trandolapril
Mitotano	Pirilamina	Selênio	Tranilcipromina
Mononitrato de isossorbida	Pravastatina	Sertralina	Treprostinil
Morfina	Probenecid	Sildenafil	Tretinoína
Niacina	Procainamida	Sinvastatina	Triantereno
Nicotina	Progestina	Succinilcolina	Trihexifenidil
Nifedipina	Prometazina	Sulfametoxazol	Trimetrexato
Nimodipina	Propafenona	Sulfassalazina	Tripolidina
Nitrofurantoína	Propofol	Sulfato de atropina	Vacina para hepatite B
Nitroglicerina	Propoxifeno	Sulfato de protamina	Valsartan
Nortriptilina	Propranolol	Sumatriptan	Vancomicina
Octreotida	Protamina	Tacrine	Vardenafil
Ondansetron	Protriptilina	Tacrolimo	Verapamil
Orfenadrina	Quinapril	Tadalafil	Zalcitabina
Oxaliplatina	Quinidina	Tamoxifeno	Zolmitriptan
Oxibutinina	Quinina	Tegaserod	Zolpidem
Paclitaxel	Ramipril	Telitromicina	
Pancurônio	Reserpina	Telmisartan	
Papaverina	Rifampicina	Terbutalina	

Sarcoma de Kaposi	
Adalimumabe	Clorambucil
Aldesleukin	Corticosteroides
Azatioprina	Heroína
Bussulfan	Infliximabe
Captopril	Interferons, alfa-2
Ciclofosfamida	Leflunomida
Ciclospirona	Lisinopril
Ciclosporina	Rituximabe
Cilazapril	

Seborreia			
Ácido valproico	Danazol	Interferon beta-1B	Ritonavir
Acitretin	Doxiciclina	Metiltestosterona	Tacrine
Androstenediona	Flufenazina	Minoxidil	Testosterona
Aripiprazol	Fluoxetina	Mirtazapina	Tioridazina
Atazanavir	Flurbiprofeno	Naltrexone	Tolcapone
Atorvastatina	Fluvoxamina	Olanzapina	Topiramato
Cetirizina	Genfibrozil	Palivizumab	Trifluoperazina
Clomipramina	Indinavir	Pergolide	
Contraceptivos orais	Interferon beta-1A	Risperidona	

Sialorreia			
Ácido mefenâmico	Diazepam	Irinotecan	Pramipexol
Ácido valproico	Diazóxido	Ketamina	Propofol
Acitretin	Edrofônio	Lamotrigina	Quetiapina
Alprazolam	Equinácea	Levodopa	Ramipril
Amiodarona	Estazolam	Lítio	Reserina
Amitriptilina	Etionamida	Loratadina	Risperidona
Aprepitant	Etodolaco	Lorazepam	Rivastigmina
Aripiprazol	Fisostigmina	Maprotilina	Ropinirol
Betanecol	Flufenazina	Metilfenidato	Selênio
Betaxolol	Fluoxetina	Midazolam	Sertralina
Bupropiona	Flurazepam	Mirtazapina	Succinilcolina
Buspirona	Fluvoxamina	Modafinil	Tacrine
Carbacol	Gabapentina	Nabumetone	Tobramicina
Cetirizina	Galantamina	Nicotina	Tolcapone
Cetoprofeno	Gentamicina	Olanzapina	Topiramato
Citalopram	Guanabenzeno	Pancurônio	Trazodona
Clomipramina	Haloperidol	Pantoprazol	Venlafaxina
Clonazepam	Ifosfamida	Paroxetina	Vigabatrina
Clorazepato	Imipenem/cilastatina	Pentoxifilina	Zaleplon
Clordiazepóxido	Interferon beta-1B	Pilocarpina	Ziprasidona
Clozapina	Iodeto de potássio	Pimozida	

Síndrome de Stevens-Johnson			
Abacavir	Acetazolamida	Ácido valproico	Albendazol
Aceclofenaco	Aciclovir	Adalimumabe	Alopurinol
Acetaminofeno	Ácido mefenâmico	Adefovir	Aminofilina

Amiodarona	Clindamicina	Gabapentina	Nabumetone
Amoxicilina	Clofibrato	Ganciclovir	Naproxeno
Ampicilina	Clorambucil	Gatifloxacina	Nevirapina
Amprenavir	Cloranfenicol	Gencitabina	Nifedipina
Anlodipino	Clordiazepóxido	Ginseng	Nimesulida
Aprepitant	Cloroquina	Glipizida	Nistatina
Arsênico	Clorotiazida	Griseofulvina	Nitrofurantoína
Aspirina	Clorpropamida	Hidroclorotiazida	Norfloxacina
Atovaquone	Clortalidona	Hidrocodona	Ofloxacina
Azitromicina	Cloxacilina	Hidroxicloroquina	Omeprazol
Bleomicina	Clozapina	Ibuprofeno	Oxacilina
Bupropiona	Cocaína	Imatinibe	Oxcarbazepina
Captopril	Contraceptivos orais	Indapamida	Pantoprazol
Carbamazepina	Cotrimoxazol	Indinavir	Penicilamina
Carvedilol	Danazol	Indometacina	Penicilinas
Cefaclor	Dapsona	Intraconazol	Pentamidina
Cefadroxil	Diclofenaco	Isoniazida	Piperacilina
Cefalexina	Didanosina	Lamotrigina	Pirimetamina
Cefalotina	Diltiazem	Leflunomida	Piroxicam
Cefazolina	Dipiridamol	Levamisol	Pravastatina
Cefepima	Docetaxel	Levofloxacino	Prometazina
Cefixime	Doxiciclina	Lidocaína	Propranolol
Cefoperazona	Duloxetina	Limeciclina	Quenina
Cefotaxima	Enalapril	Lincomicina	Ramipril
Cefoxitina	Eritromicina	Lisinopril	Ranitidina
Cefpodoxima	Esomeprazol	Lomefloxacina	Rifampicina
Cefprozil	Estreptomicina	Lorazepam	Ritonavir
Ceftazidima	Etambutol	Lovastatina	Rituximab
Ceftriaxona	Etodolaco	Maprotiline	Saquinavir
Cefuroxime	Etoposide	Mebendazol	Sertralina
Celecoxibe	Fenitoína	Mefloquina	Sinvastatina
Cetoprofeno	Fenobarbital	Meloxicam	Sulfacetamida
Cetorolaco	Fenolftaleína	Meticilina	Sulfadiazina
Cetuximabe	Fenoprofeno	Metildopa	Sulfametoxazol
Ciclofosfamida	Fluconazol	Metotrexato	Sulfassalazina
Cimetidina	Fluoxetina	Metronidazol	Sulfato de atropina
Ciprofloxacino	Flurbiprofeno	Minociclina	Talidomida
Cisplatina	Fluvoxamina	Minoxidil	Terbinafina
Claritromicina	Furosemida	Mirtazapina	Tetraciclina

Síndrome de Stevens-Johnson (Continuação)			
Tiabendazol	Trimetoprim	Vacina para varicela	Voriconazol
Ticarcilina	Vacina para anthrax	Vancomicina	Zidovudina
Ticlopidina	Vacina para hepatite B	Verapamil	
Tiopental	Vacina para Influenza	Vitamina A	

Ulcerações orais			
Abacavir	Colesevelam	Imatinibe	Pentosan
Ácido mefenâmico	Cotrimoxazol	Imipramina	Piroxicam
Aldesleukin	Diclofenaco	Indometacina	Prometazina
Alendronato	Doxiciclina	Ipratrópio	Propiltiouracil
Alopurinol	Doxorrubicina	Irinotecano	Própolis
Alprazolam	Dulfametoxazol	Isoniazida	Propranolol
Aminoglutetimida	Enalapril	Lamotrigina	Quetiapina
Aripiprazol	Epirrubicina	Leflunomida	Quinidina
Aspirina	Eritromicina	Leucovorin	Quinina
Atorvastatina	Ertapenem	Levamisol	Rabeprazol
Azatioprina	Estazolam	Lítio	Ritonavir
Aztreonam	Estreptomicina	Losartan	Rofecoxib
Betaxolol	Etionamida	MDMA	Saquinavir
Bevacizumab	Everolimo	Melfalan	Selegilina
Bleomicina	Fenitoína	Mesalazina	Sirolimo
Capecitabina	Fenobarbital	Mesna	Sulfassalazina
Captopril	Fenolftaleína	Metildopa	Tacrolimo
Carbamazepina	Fenoprofeno	Metotrexato	Terbutalina
Cefadroxila	Flavoxato	Metronidazol	Tetraciclina
Ciclofosfamida	Fluconazol	Micofenolato	Tiotrópio
Ciclosporina	Fluorouracil	Minociclina	Tolcapone
Cidofovir	Fluoxetina	Mitomicina	Venlafaxina
Cisplatina	Ganciclovir	Modafinilo	Vincristina
Citarabina	Gatifloxacina	Nabumetona	Voriconazol
Clofibrato	Gefitinibe	Nelfinavir	Warfarina
Clonazepam	Heparina	Neproxeno	Zafirlukast
Clorambucil	Heroína	Olanzapina	Zalcitabina
Cloranfenicol	Hidralazina	Ouro e componentes de ouro	Zaleplon
Clorazepato	Hidrato de cloral	Oxcarbazepina	Zidovudina
Cloroquina	Hidroxicloroquina	Paroxetina	
Clorpromazina	Hidroxiureia	Penicilamina	
Codeína	Ibuprofeno	Penicilinas	

Unhas – onicólise		
Alopurinol	Doxorrubicina	Minociclina
Aripiprazol	Estrógenos	Nadolol
Atenolol	Etoposide	Nitrofurantoína
Bleomicina	Fluorouracil	Norfloxacina
Capecitabina	Griseofulvina	Ofloxacina
Captopril	Hidroxiureia	Olanzapina
Cetoprofeno	Ibuprofeno	Ouro e componentes de ouro
Clofazimina	Indapamida	Paclitaxel
Cloranfenicol	Indometacina	Pindolol
Clorazepato	Irinotecan	Piroxicam
Clorpromazina	Isoniazida	Propranolol
Cloxacilina	Isotretinoína	Psoralênicos
Contraceptivos orais	Metoprolol	Quinina
Docetaxel	Metotrexato	Tetraciclina
Doxiciclina	Micofenolato	Timolol

Unhas – pigmentação		
Bussulfan	Flurbiprofeno	Penicilamina
Cetoconazol	Griseofulvina	Psoralênicos
Ciclofosfamida	Hidroxicloroquina	Timolol
Cloroquina	Hidroxiureia	Topotecano
Clorpromazina	Kava	Valsartana
Dacarbazina	Metoprolol	Zidovudina
Daunorrubicina	Metotrexato	
Docetaxel	Minociclina	

Urticária			
Acarbose	Ácido pantotênico	Alfentanil	Aminofilina
Acetaminofeno	Ácido valproico	Alopurinol	Aminoglutetimida
Acetazolamida	Acitretin	Alprazolam	Aminossalicilato de sódio
Acetilcisteína	Adalimumabe	Alprostadil	Amiodarona
Aciclovir	Albendazol	Alteplase	Amitriptilina
Ácido fólico	Aldesleukin	Amantadina	Amoxicilina
Ácido mefenâmico	Alefacept	Amicacina	Ampicilina
Ácido nalidíxico	Alentuzumabe	Amiloride	Anagrelide

Urticária (Continuação)			
Anfotericina B	Captopril	Clindamicina	Dexclorfeniramina
Anlodipino	Carbamazepina	Clofazimina	Diazepam
Aprepitant	Carboplatina	Clofibrato	Diazóxido
Aprotinina	Carisoprodol	Clomifeno	Diclofenaco
Aripiprazol	Cefaclor	Clomipramina	Didanosina
Arsênico	Cefadroxil	Clonazepam	Dietilstilbestrol
Asparaginase	Cefalexina	Clonidina	Difenciprona
Aspartame	Cefalotina	Clopidogrel	Difenidramina
Aspirina	Cefazolina	Clorambucil	Difenoxilato
Atazanavir	Cefepima	Cloranfenicol	Digoxina
Atenolol	Cefixime	Clorazepato	Diltiazem
Atomoxetine	Cefoperazona	Clordiazepóxido	Dimenidrato
Atorvastatina	Cefotaxime	Clorexidine	Dipiridamol
Atracúrio	Cefoxitin	Cloroquina	Disopiramida
Azacitidine	Cefpodoxima	Clorotiazida	Dissulfiram
Azatadina	Cefprozil	Clorpromazina	Docetaxel
Azatioprina	Ceftazidima	Clorpropamida	Domperidona
Azitromicina	Ceftriaxona	Clortalidona	Donepezil
Aztreonam	Cefuroxime	Clorzoxazona	Dopamina
Baclofeno	Celecoxibe	Clotrimazol	Doxazosina
Benazepril	Cetirizina	Cloxacilina	Doxiciclina
Bendroflumetiazida	Cetoconazol	Clozapina	Doxorrubicina
Betaxolol	Cetoprofeno	Cocaína	Edrofônio
Biperideno	Cetorolaco	Codeína	Efavirenz
Bisacordil	Cianocobalamina	Colágeno	Efedrina
Bisoprolol	Ciclamato	Colchicina	Enalapril
Bleomicina	Ciclobenzaprina	Colestiramina	Enoxaparina
Brinzolamida	Ciclofosfamida	Contraceptivos orais	Entricitabina
Bromocriptina	Ciclosporina	Corticosteroides	Epinefrina
Bumetanida	Cidofovir	Cotrimoxazol	Epirrubicina
Bupropiona	Cilostazol	Dacarbazina	Epoetina alfa
Buspirona	Cimetidina	Dactinomicina	Equinácea
Bussulfan	Ciprofloxacino	Danazol	Eritromicina
Butorfanol	Cisplatina	Dantrolone	Ertapenem
Cafeína	Citalopram	Dapsona	Escopolamina
Calcitonina	Citarabina	Daunorrubicina	Esmolol
Capsicum	Claritromicina	Deferoxamina	Esomeprazol

Espironolactona	Ganciclovir	Interferon beta-1A	Marijuana
Estazolam	Garlic	Interferon beta-1B	Mazindol
Estreptomicina	Gatifloxacina	Interferons, alfa-2	Mebendazol
Estreptoquinase	Gefitinibe	Intraconazol	Meclizina
Estrógenos	Gemifloxacina	Iodeto de potássio	Medroxiprogesterona
Etambutol	Genfibrozil	Ipratrópio	Mefloquina
Etanercepte	Gentamicina	Isoniazida	Melfalan
Etionamida	Glimepirida	Isoproterenol	Meloxicam
Etodolaco	Glipizida	Isotretinoína	Memantina
Etoposide	Glucagon	Ivermectina	Meperidina
Famotidina	Glutamato monos- sódico	Labetalol	Mercaptopurina
Fator estimulador de colônia de granulócitos	Granisetron	Lamivudina	Mesalazina
Felodipina	Griseofulvina	Lamotrigina	Mesna
Fenitoína	Haloperidol	Lansoprazol	Metadona
Fenobarbital	Halotano	Laronidase	Metenamina
Fenofibrato	Henna	Leflunomida	Metformina
Fenofltaleína	Heparina	Leucovorin	Meticilina
Fenoprofeno	Heroína	Leuprolide	Metildopa
Fentanil	Hidralazina	Levamisol	Metilfenidato
Fexofenadina	Hidrato de cloral	Levobunolol	Metiltestosterona
Finasterida	Hidroclorotiazida	Levobupivacaína	Metisergida
Fitonadiona	Hidrocodona	Levodopa	Metocarbamol
Flavoxato	Hidromorfona	Levofloxacino	Metoclopramida
Fluconazol	Hidroxidoroquina	Levotiroxina	Metoprolol
Flufenazina	Hidroxiureia	Lidocaína	Metotrexato
Flumazenil	Hidroxizine	Lincomicina	Metronidazol
Fluorouracil	Hiosciamina	Lindano	Miconazol
Fluoxetina	Ibuprofeno	Liotironina	Midazolam
Flurazepam	Imiglucerase	Lisinopril	Minociclina
Flurbiprofeno	Imipenem/cilastatina	Lítio	Minoxidil
Flutamida	Imipramina	Lomefloxacina	Mitomicina
Fluvoxamina	Imunoglobulina I.V.	Loperamida	Mitotane
Formoterol	Indapamida	Loratadina	Mitoxantrona
Fosinopril	Indinavir	Lorazepam	Montelukast
Furazolidona	Indometacina	Losartan	Moxifloxacina
Furosemida	Infliximab	Lovastatina	Nabumetone
Gabapentina	Insulina	Maprotilina	Nadolol

Urticária (Continuação)			
Naloxone	Pentosan	Ranitidina	Tamoxifeno
Naproxeno	Pentoxifilina	Rasburicase	Telitromicina
Naratriptano	Pergolide	Reserpina	Temozolomida
Nelfinavir	Pilocarpina	Ribavirina	Tenecteplase
Neomicina	Pimozida	Riboflavina	Terbinafina
Niacina	Pindolol	Rifabutina	Terbutalina
Nicotina	Piperacina	Rifampicina	Terfenadina
Nifedipina	Pirazinamida	Risperidona	Testosterona
Nistatina	Pirilamina	Ritodrina	Tetraciclina
Nitrofurantoína	Pirimetamina	Ritonavir	Tiabendazol
Nitroglicerina	Piroxicam	Rituximab	Tiamina
Nizatidina	Pravastatina	Rivastigmina	Ticarcilina
Norfloxacin	Praziquantel	Rofecoxib	Ticlopidina
Nortriptilina	Prazosin	Ropinirol	Timerosal
Octreotida	Primaquina	Sacarina	Timolol
Ofloxacin	Primidona	Salmeterol	Tiopental
Olanzapina	Probenecid	Saquinavir	Tioridazina
Omalizumabe	Procainamida	Sertralina	Tiotrópio
Omeprazol	Progestinas	Sildenafil	Tirofiban
Ondansetron	Promazina	Sinvastatina	Tizanidina
Orfenadrina	Prometazina	Somatropina	Tobramicina
Ouro e componentes de ouro	Propafenona	Sotalol	Tolcapone
Oxacilina	Propiltiouracil	Spectinomina	Topiramato
Oxaliplatina	Propofol	Succinilcolina	Toxina botulínica (A e B)
Oxibutinina	Propoxifeno	Sucralfato	Tramadol
Oxicodona	Propranolol	Sufentanil	Tranilcipromina
Oxitetraciclina	Protamina	Sulfadiazina	Trazodona
Paclitaxel	Protriptilina	Sulfametoxazol	Triantereno
Pantoprazol	Pseudoefedrina	Sulfassalazina	Trifluoperazina
Papaverina	Psoralênicos	Sulfato de atropina	Trihexifenidil
Paroxetina	Quinapril	Sulfato de protamina	Tripolidina
Pegfilgrastim	Quinidina	Sulfitos	Urofolitropina
Peg-interferon alfa-2B	Quinina	Sumatriptano	Ursodiol
Penicilamina	Quinupristina/dalfopristina	Tacrine	Vacina para anthrax
Penicilinas	Rabeprazol	Tacrolimo	Vacina para hepatite B
Pentamidina	Ramipril	Talidomida	Vacina para varicela

Valdecoxib	Venlafaxina	Voriconazol	Zolmitriptano
Valsartana	Verapamil	Zalcitabina	Zolpidem
Vancomicina	Vimblastina	Zanamivir	
Varfarina	Vincristina	Zidovudina	
Vasopressina	Vitamina E	Ziprasidona	

Vasculite			
Acetaminofeno	Carbamazepina	Dapsona	Flurbiprofeno
Aciclovir	Casposfungina	Diazepam	Formaldeído
Ácido fólico	Celecoxibe	Diclofenaco	Fosinopril
Ácido mefenâmico	Cetoconazol	Didanosina	Furosemida
Ácido valproico	Cetorolaco	Difenidramina	Gatifloxacina
Adalimumabe	Ciclofosfamida	Digoxina	Gefitinibe
Alentuzumabe	Ciclosporina	Diltiazem	Gencitabina
Alopurinol	Cimetidina	Dissulfiram	Genfibrozil
Amiloride	Ciprofloxacino	Doxiciclina	Gentamicina
Aminossalicilato de sódio	Citalopram	Efavirenz	Ginkgo biloba
Amiodarona	Citarabina	Efedrina	Glimepirida
Amitriptilina	Cladribina	Enalapril	Glucagon
Amoxicilina	Claritromicina	Eritromicina	Griseofulvina
Ampicilina	Clindamicina	Erlotinibe	Heparina
Anfotericina B	Clomipramina	Espironolactona	Heroína
Anlodipino	Clopidogrel	Estreptomicina	Hidralazina
Aspartame	Cloranfenicol	Estreptoquinase	Hidroclorotiazida
Aspirina	Clorazepato	Estrógenos	Hidroxicloroquina
Atenolol	Clordiazepóxido	Etambutol	Hidroxiureia
Atorvastatina	Cloroquina	Etanercepte	Ibuprofeno
Azatioprina	Clorotiazida	Etodolaco	Imipenem/cilastatina
Azitromicina	Clorpromazina	Everolimo	Imipramina
Basiliximab	Clorpropamida	Ezetimibe	Imunoglobulina I.V.
Bendroflumetiazida	Clortalidona	Famotidina	Indapamida
Bexaroteno	Clorzoxazona	Fanciclovir	Indinavir
Bismuto	Clozapina	Fator estimulador de crescimento de granulócitos	Indometacina
Bortezomibe	Cocaína	Fenitoína	Infliximabe
Bromocriptina	Colchicina	Fenobarbital	Insulina
Bumetanida	Corticosteroides	Fitonadiona	Interferon beta-1B
Bussulfan	Cotrimoxazol	Fluorouracil	Interferons, alfa-2
Captopril	Dacarbazina	Fluoxetina	Iodeto de potássio

Vasculite (Continuação)			
Isoniazida	Mitotane	Piridoxina	Talidomida
Isotretinoína	Montelukast	Pirimetamina	Tamoxifeno
Itraconazol	Nabumetona	Piroxicam	Teicoplanina
Leflunomida	Naproxeno	Pravastatina	Telitromicina
Levamisol	Nelfinavir	Pristinamicina	Terbutalina
Levofloxacino	Nicotina	Procainamida	Tetraciclina
Lisinopril	Nifedipina	Propiltiouracil	Tiamina
Lítio	Nizatidina	Protriptilina	Ticarcilina
Lomefloxacina	Norfloxacina	Psoralênicos	Ticlopidina
Lovastatina	Nortriptilina	Quinapril	Tioridazina
Maprotilina	Ofloxacina	Quinidina	Trazodona
Mefloquina	Olanzapina	Quinina	Triantereno
Melfalam	Omalizumabe	Ramipril	Vacina anti-Influenza
Meloxicam	Omeprazol	Ranitidina	Vacina para anthrax
Meperidina	Ouro e componentes de ouro	Rifampicina	Vacina para hepatite B
Mercaptopurina	Oxacilina	Ritodrina	Vacina para MMR
Mesalazina	Oxitetraciclina	Rituximabe	Vancomicina
Metformina	Paroxetina	Rofecoxib	Varfarina
Meticilina	Pemetrexede	Sibutramina	Verapamil
Metildopa	Penicilamina	Sinvastatina	Zafirlukast
Metilfenidato	Penicilinas	Sirolimo	Zidovudina
Metotrexato	Pentamidina	Sotalol	Ziprasidona
Metronidazol	Pergolide	Sulfametoxazol	
Micofenolato	Piperacilina	Sulfassalazina	
Minociclina	Pirazinamida	Sulfitos	

Vesiculação			
Aciclovir	Clorazepato	Imiquimode	Piperacilina
Ácido aminolevulínico	Clotrimazol	Juniper	Piridoxina
Amoxicilina	Colchicina	Letrozol	Piroxicam
Anfotericina B	Enoxaparina	Melfalam	Propiltiouracil
Bergamota	Estrógenos	Peg-interferon alfa-2B	Psoralênicos
Capecitabina	Ginkgo biloba	Penicilamina	Sertaconazol
Clonidina	Heroína	Penicilinas	Varfarina

Xerose			
Acitretin	Clofibrato	Levotiroxina	Promazina
Adapaleno	Clomipramina	Liotironina	Propranolol
Aldesleukin	Clorpromazina	Lítio	Protriptilina
Alprazolam	Clortetraciclina	Loratadina	Quetiapina
Amiloride	Dexmedetomidina	Losartan	Rabeprazol
Anfotericina B	Diazóxido	Medroxiprogesterona	Ranitidina
Anlodipino	Disopiramida	Mesalazina	Risperidona
Aripiprazol	Docetaxel	Metoprolol	Ritonavir
Atazanavir	Doxazosina	Midodrina	Rofecoxib
Atenolol	Eflornitina	Minoxidil	Saquinavir
Atorvastatina	Escitalopram	Mirtazapina	Sertaconazol
Azacitidina	Escopolamina	Modafinil	Sertralina
Betaxolol	Espironolactona	Moxifloxacina	Sibutramina
Bevacizumab	Estazolam	Mupirocina	Sulfassalazina
Bexaroteno	Famotidina	Nabumetone	Sulfato de atropina
Bicalutamida	Flufenazina	Nadolol	Tacrine
Bisoprolol	Fluorouracil	Naratriptano	Talidomida
Bleomicina	Fluoxetina	Niacina	Tamoxifeno
Bupropiona	Flurbiprofeno	Nizatidina	Timolol
Buspirona	Fluvoxamina	Nortriptilina	Tioridazina
Bussulfan	Genfibrozil	Olanzapina	Tizanidina
Capecitabina	Hidroxiureia	Omeprazol	Tolterodina
Captopril	Hiosciamina	Orlistate	Topiramato
Carteolol	Imipramina	Ouro e componentes de ouro	Tretinoína
Celecoxibe	Indinavir	Oxaliplatina	Trifluoperazina
Cetirizina	Interferons, alfa-2	Oxibutinina	Trihexifenidil
Cetoconazol	Isotretinoína	Pantoprazol	Urofolitropina
Cetuximabe	Kava	Paroxetina	Ursodiol
Cidofovir	Labetalol	Peg-interferon alfa-2B	Venlafaxina
Cilostazol	Lamotrigina	Penicilamina	Vitamina A
Cimetidina	Leflunomida	Pentamidina	Voriconazol
Citalopram	Leuprolida	Pergolida	Zalcitabina
Clindamicina	Levamisol	Perindopril	Zaleplon
Clofazimina	Levobetaxolol	Pindolol	

Xerostomia			
Acetazolamida	Buspirona	Difenidramina	Fluvoxamina
Ácido mefenâmico	Butorfanol	Difenoxilato	Formoterol
Ácido valproico	Cabergolina	Diidroergotamina	Fosfomicina
Acitretin	Cafeína	Diltiazem	Fosinopril
Albendazol	Captopril	Dimenidrinato	Furosemida
Aldesleukin	Carbamazepina	Dinitrato de isossorbida	Gabapentina
Alprazolam	Carbinoxamina	Disopiramida	Galantamina
Alprostadiil	Carisoprolol	Donepezil	Ganciclovir
Amantadina	Carteolol	Doxazosina	Gemifloxacina
Amifostine	Carvedilol	Duloxetina	Griseofulvina
Amiloride	Cefixime	Efavirenz	Guanabenz
Amitriptilina	Celecoxibe	Efedrina	Guanadrel
Amoxicilina	Cetirizina	Enalapril	Haloperidol
Anastrozol	Cetoprofeno	Entacapone	Hidroclorotiazida
Anfotericina B	Cetorolaco	Epinefrina	Hidrocodona
Anlodipino	Ciclobenzaprina	Eprosartan	Hidromorfona
Aripiprazol	Cidofovir	Ergocalciferol	Hidroxizine
Atomoxetina	Cimetidina	Escitalopram	Hiosciamina
Atropina	Ciprofloxacino	Escopolamina	Ibuprofeno
Azatidina	Citalopram	Esmolol	Imipramina
Azatioprina	Claritromicina	Esomeprazol	Indapamida
Azelastina	Clomipramina	Espironolactona	Indinavir
Baclofeno	Clonazepam	Estazolam	Indometacina
Bendroflumetiazida	Clonidina	Etionamida	Interferon beta-1A
Betaxolol	Cloranfenicol	Etodolaco	Interferon beta-1B
Bevacizumab	Clorazepato	Famotidine	Interferons, alfa-2
Bexaroteno	Clordiazepóxido	Felodipina	Ipratrópio
Bicalutamida	Clorfeniramina	Fenilpropranolamina	Isoniazida
Biperideno	Clorpromazina	Fenobarbital	Isoproterenol
Bismuto	Clortetraciclina	Fenoprofeno	Isotretinoína
Bisoprolol	Clozapina	Fentanil	Itraconazol
Brimonidina	Codeína	Flavoxato	Labetalol
Brinzolamida	Desloratadina	Fluconazol	Lamotrigina
Bromocriptina	Dexclorfeniramina	Flufenazina	Lansoprazol
Bronfeniramina	Diazepam	Flumazenil	Leflunomida
Buclizine	Diazóxido	Fluoxetina	Levodopa
Bumetanida	Diclofenaco	Flurazepam	Levofloxacino
Bupropiona	Didanosina	Flurbiprofeno	Lisinopril

Lítio	Nifedipina	Propafenona	Terbutalina
Lomefloxacina	Nitrofurantoína	Propofol	Terfenadina
Loperamida	Nitroglicerina	Propoxifeno	Tiabendazol
Loratadina	Nizatidina	Propranolol	Ticarcilina
Lorazepam	Norfloxacina	Protriptilina	Timolol
Losartan	Nortriptilina	Pseudoefedrina	Tioguanina
Lovastatina	Octreotida	Quetiapina	Tioridazina
Maprotilina	Ofloxacina	Quinapril	Tiotrópio
Mazindol	Olanzapina	Rabeprazol	Tizanidina
MDMA	Omeprazol	Ramipril	Tolcapone
Mebendazol	Ondansetron	Reserpina	Tolterodine
Meloxicam	Orfenadrina	Riluzol	Topiramato
Meperidina	Oxacilina	Risperidona	Toxina botulínica (A e B)
Metadona	Oxaliplatina	Ritonavir	Tramadol
Meticilina	Oxcarbazepina	Rivastigmina	Trandolapril
Metildopa	Oxibutinina	Rizatriptano	Tranilcipromina
Metilfenidato	Oxicodona	Rofecoxib	Trazodona
Metoclopramida	Palonosetron	Ropinirol	Tretinoína
Metoprolol	Pantoprazol	Saquinavir	Triantereno
Metronidazol	Papaverina	Selegilina	Trifluoperazina
Midizina	Paricalcitol	Sertralina	Trihexifenidil
Midodrina	Paroxetina	Sibutramina	Tripolidina
Miglustat	Penicilinas	Sildenafil	Unoprostone
Mirtazapina	Pentamidina	Sotalol	Valsartana
Modafinil	Pentoxifilina	Sucralfato	Vardenafil
Morfina	Pergolide	Sulfassalazina	Venlafaxina
Moxifloxacina	Perindopril	Sulfato de atropina	Verapamil
Mupirocina	Pimozida	Sumatriptano	Vitamina A
Nabumetona	Pirilamina	Tacrine	Voriconazol
Nadolol	Pirimetamina	Tadalafil	Zalcitabina
Naltrexone	Piroxicam	Talidomida	Zaleplon
Naproxeno	Pramipexol	Tamoxifeno	Ziprasodona
Nedocromil	Prazosin	Telitromicina	Zolmitriptano
Niacina	Promazina	Telmisartan	Zolpidem
Nicotina	Prometazina	Terazosina	

Referência bibliográfica

1. Litt JZ. Litt's erupções medicamentosas. Manual de referência. 11ª ed. Barueri: Manole; 2006.

Índice remissivo

A

Abciximab 565
Acantose nigricante 725
Acebutolol 549
Acecainida 545
Acetaminofen 654
Ácido acetilssalicílico 565, 644
Ácido etacrínico 560
Ácido hialurônico 536
Ácido hialurônico + dextranôme-
ro 537
Ácido L-polilático 541
Ácido para-aminossalicílico 646
Adalimumab 430
Adenosina 555
Aditivos alimentares 586
Afinamento e fragilidade da
lâmina ungueal 118
Agentes adoçantes 600
Agentes alquilantes 412
Agentes anticoagulantes e anti-
plaquetários 565
Agentes antifúngicos 653
Agentes anti-inflamatórios não
hormonais 644
Agentes aromatizantes 601
Agentes colorizantes 594
Agentes de revestimento 597
Agentes genotóxicos 412
Agentes quimioterápicos 369
Agentes redutores de lípidos 569
Agentes trombolíticos 568
Agranulocitose 632
AIDS 444
Alergia 519
Alopecia 302, 369, 727
Alopecia areata 729
Alopecia cicatricial 305
Alteplase 568
Alterações do colágeno e das
fibras elásticas 317
Alterações hematológicas 628
Alterações no metabolismo 7

Alterações pulmonares 636
Alterações ungueais 114
Amilorida 560
Amiodarona 552, 643
Amlodipino 553
Ampicilina 646
Anafilaxia 141, 285
Anemia hemolítica
imune 628
não imune 630
Anemia megaloblástica 631
Angioedema 68, 273, 725
Anistepase 568
Anoníquia 124
Antiarrítmicos 545
classe I 545
classe II 549
classe III 552
classe IV 553
Antibióticos 494
Anticorpos monoclonais 425
Antidepressivos 486
Antidiabéticos 581
Anti-histamínicos 474
Anti-inflamatórios não esteroi-
dais 655
Antimetabólicos 412
Antimicrobianos 645
Antioxidantes 594
Anti-TNF α 430
Antraciclinas 414
Ardeparina 565
Arteriosclerose hialina 626
Atenolol 549
Atorvastatina 569
Atrofia epidérmica 57

B

Benazepril 555
Bepiril 554
Betaxolol 549
Bisoprolol 549
Bleomicina 644

Bretílio 553
Broncoespasmo induzido por
droga 642
Bumetamida 560
Bussulfan 645

C

Cabelos 727
Câncer cutâneo não melanoma
com o uso de hidroxiureia 419
Candasartana 558
Candidíase 730
oral 730
vulvovaginal 731
Captopril 555
Cardiotoxicidade 354
Carteolol 550
Carvedilol 550
Cefalosporinas 646
Cervistatin 569
Cicatriz hipertrófica 521, 531
Ciclofosfamida 645
Cilostazol 562
Clofibrato 569
Clonidina 562
Clopidogrel 566
Clortalidona 560
Clortiazida 560
Colestase aguda 649
Colestiramina 569
Corticosteroides
sistêmicos 476
tópicos 476
Critérios de relação causal entre
erupção e medicamento 661

D

Dalteparina 566
Dermatite 731
de contato 76
de interface vacuolar 671
esfoliativa 60

herpetiforme 733
 intersticial granulomatosa 684
 seborreica 734
 Dermatomiosite-símile 675
 Dermatose 299
 bolhosa por IgA linear-símile 689
 ictiosiforme 317
 neutrofílica 239
 neutrofílica febril aguda 733
 por IgA linear 733
 Desordens mediastinais e pleu-
 rais 641
 Diazóxido 562
 Digitálicos glicosídicos 555
 Diltiazem 554
 Dinitrato de isossorbida 563
 Dipyridamol 567
 Discromias 520, 531
 Disopiramida 546
 Diuréticos 560
 Dobutamina 559
 Doença de alterações mínimas 623
 Doença do soro 271
 Doença glomerular 623
 Doença pulmonar intersticial 640
 Doenças virais tegumentares 340
 Doença túbulo-intersticial 620
 induzida por cristais 622
 Doença vascular 625
 pulmonar 641
 Dofetilida 553
 Dopamina 559
 Dosagem de IgE específica 717
 Drogas antirreceptor do fator de
 crescimento epidérmico 393
 Drogas bloqueadoras do receptor
 de angiotensina II 558
 Drogas cardiovasculares 643
 Drogas imunossupressoras 644

E

Eczema 76, 734
 Edema 735
 intermitente 521, 531
 periférico 737
 periorbital 738
 pulmonar não cardiogênico 638
 Efeito colateral 5
 farmacológico 6
 Efeitos adversos dos preenche-
 dores 517
 Efeitos cutâneos dos análogos da
 insulina 583

Eflúvio
 anágeno 303
 telógeno 304
 Embolia cutis medicamentosa 342
 Emulsificantes 596
 Enalapril 556
 Encainida 546
 Enoxaparina 567
 Eosinofilia 634
 Epidemiologia 9
 Epinefrina 559
 Epoprostenol 562
 Equimoses 738
 Eritema 739
 acral ou síndrome eritrodise-
 tética palmoplantar (SEPP)
 375, 740
 anular centrífugo 741
 multiforme 71, 145, 501
 nodoso 510, 685, 741
 polímorfo 145, 465, 672, 741
 Eritrodermia 60, 141, 743
 Erupção acneiforme 743
 Erupção cutânea de recuperação
 linfocitária (ECRL) 390
 Erupção fixa a droga não pigmen-
 tada 102
 Erupção fixa medicamentosa 99,
 465, 502, 674, 744
 Erupção liquenoide 465, 509, 678
 Erupção medicamentosa pitiríase
 rósea-símile 347
 Erupção vesicular 745
 Erupções acneiformes 125, 694
 Erupções bolhosas 746
 Erupções cutâneas 9
 Erupções eczematosas 76
 Erupções liquenoides 94, 747
 Erupções medicamentosas clás-
 sicas 40
 Erupções por fotossensibilida-
 de 87
 Esclerodermia 747
 Esmolol 550
 Espessantes 601
 Espironolactona 561
 Estabilizadores do humor 491
 Estabilizantes 596
 Esteatose
 macrovesicular 649
 microvesicular 649
 Estomatite 371, 748
 aftoide 749
 Estomatodinia 749

Estreptomicina 646
 Estreptoquinase 568
 Etambutol 646
 Etanercept 429
 Exacerbação
 de doença preexistente 7
 de radiação 382
 Exantema 40, 55, 495, 750
 flexural e intertriginoso simétri-
 co relacionado à droga 132
 máculo-papular 671
 medicamentoso 465
 Excipientes 602
 Extravasamento de medicação 372

F

Farmacodermias 665
 Felodipina 554
 Fenitoína 547
 Fenofibrato 570
 Fenômeno de Raynaud 310
 Flecainida 546
 Flushing 309, 387
 Fluvastatina 570
 Foliculite 694
 eosinofílica por droga 695
 neutrofílica 694
 Formação de úlceras após uso de
 hidroxiureia 420
 Fosfolipidose 649
 Fosinopril 556
 Fotodermatites liquenoides 97
 Fotodermatoses 87
 Foto-onicólise 89, 119
 Fotossensibilidade 465, 504, 753
 Fototoxicidade 89
 aguda 89
 crônica 89
 Furosemida 560

G

Genfibrozil 570
 Glomeruloesclerose segmentar
 focal 624
 Glomerulonefrite
 membranosa 624
 necrotizante 625
 Glossite 755
 Granuloma piogênico 119
 de corpo estranho 522, 534
 Granulomatose de Wegener 254
 Gravidez 463

Griseofulvina 646
Guanabenz 562

H

Hemorragias 121
Heparina 567
Hepatite aguda 649
Herpes simples 755
Herpes-zóster 756
Hialuronidase 533
Hidradenite écrina neutrofílica (HEN) 388
Hidralazina 562
Hidroclorotiazida 561
Hidroxiapatita de cálcio 539
Hiperchromias 695
Hiperidrose 340
Hiperpigmentação 374
Hiperplasia gengival 756
Hipersensibilidade 519
 associada a drogas antirretrovirais 450
 associada a drogas usadas no tratamento de infecções associadas ao HIV 449
Hipertricose 729
Hipocromia 301
Hirsutismo 309, 730

I

Imunoglobulina intravenosa 438
Indapamida 561
Infecção 519, 523
Inflamação de queratoses preexistentes 384
Infliximab 427
Inibidores da enzima conversora da angiotensina 555, 643
Inibidores da interleucina 2 436
Inibidores da topoisomerase I 414
Inibidores da via do RAS-RAF-MEK-ERK (inibidores do BRAF) 405
Inibidores do CD20 437
Inibidores do fuso 408
Inibidores do proteossoma 408
Inibidores do sinal de transdução 393
Inibidores do VEGF 438
Insulinoterapia 582
Interação com a luz ultravioleta 383

Interações farmacocinéticas 354
Interações medicamentosas 7, 353
Irbesartana 558
Isoniazida 646

L

Labetalol 550
Leuconíquia
 aparente 119
 verdadeira 117
Lidocaína 547
Língua negra pilosa 756
Linhas de Beau 116
Lipoatrofia após preenchedores 524
Liquenoide linfocitária 678
Líquen plano 326, 757
Lisinopril 557
Livedo reticular 309, 757
Losartana 558
Lovastatina 570
Lúpus eritematoso 326, 675, 757
 induzido por drogas 503, 642
 sistêmico induzido por droga 328

M

Manifestações cutâneas associadas ao uso da hidroxiureia 416
Manifestações mucocutâneas 40
 de maior gravidade 141
Medicações cardiológicas 545
Medicações psiquiátricas 485
Medicamentos para osteoporose 611
Melanoma maligno 758
Memória de radiação 381
Meta-hemoglobinemia 630
Metildopa 563
Metoprolol 550
Metotrexato 644
Mexiletina 547
Microangiopatia trombótica 625
Midodrina 559
Migração 521
Minociclina 646
Minoxidil 563
Mitomicina-C 645
Moexipril 557
Mononitrato de isossorbida 563
Moricizina 547

Mucinose dérmica 57

N

Nadolol 550
Necrólise epidérmica tóxica 141, 145, 465, 507, 672, 758
Necrose
 cutânea pela heparina 323
 cutânea por cumarínicos 321
 escrotal por extravasamento de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica 414
 tecidual causada por oclusão vascular 520
 tubular aguda 620
Nefrite
 intersticial aguda 621
 intersticial crônica 622
 intersticial granulomatosa 621
 túbulo-intersticial 620
Nefropatia 618
Neutrofilia 633
Neutropenia 632
Niacina e nicotinamida (ácido nicotínico) 570
Nicardipina 554
Nifedipina 554
Nimetipina 554
Nisoldipina 555
Nitrofurantoína 645
Nitroglicerina 564
Nódulos 522
Norepinefrina 559

O

Olmesartana 559
Onicólise 118, 509, 781
Onicomadese 116
Onicopatias 114
Osteoporose 611
Oxiprenolol 550

P

Pacientes HIV-positivos 444
Paclitaxel 645
Pactolol 551
Padrão esclerodermoide 695
Paniculite
 linfocitária 685
 lobular neutrofílica 685
 neutrofílica 685

Paracetamol 654
 Paraqueratose focal 57
 Paroníquia 119
 Penfigoide
 bolhoso 507, 691, 760
 induzido por droga 334
 Pênfigo induzido por droga 337,
 508, 686
 Penicilina 646
 Pentamidina 646
 Pentoxifilina 564
 Perifoliculite 694
 Perindopril 557
 Petéquias 760
 Pigmentação 508, 761
 ungueal 122
 Pindolol 551
 Pitíriase rósea 762
 Pneumonite intersticial ou fibro-
 se 638
 Podocistopatias 623
 Poliangéite microscópica 254
 Polimetilmetacrilato 539
 Polimetilmetacrilato + colágeno
 540
 Porfiria 762
 cutânea tardia 340
 Pravastatina 570
 Prazosin 564
 Preenchedores 517
 permanentes 534
 remoção 532
 Preservativos 597
 Procainamida 548
 Propafenona 548
 Propanolol 551
 Provocação à droga 710
 Prurido 49, 60, 762
 Pseudodermatomiosite com o uso
 crônico da hidroxureia 417
 Pseudolinfoma 766
 induzido por droga 203, 299
 Pseudolinfoma 511
 por drogas 682
 Pseudoporfiria 510
 cutânea tarda 691
 Psoríase 323, 766
 pustulosa 767
 pustulosa exantemática 239
 Púrpura 106, 768
 de Henoch-Schoenlein 112
 pigmentosa crônica 345, 680
 trombocitopênica autoimune
 106

Pústulas 770
 Pustulose exantemática genera-
 lizada aguda 141, 239, 465,
 505, 688, 770

Q

Queilite 771
 Quimioterápicos 644
 Quinapril 557
 Quinidina 548

R

Ramipril 557
 Reação adversa a drogas 4, 5
 acometimento sistêmico 617
 diagnóstico in vitro 715
 diagnóstico in vivo 702
 dose-dependente (tipo A) 5
 fatores que influenciam a ocor-
 rência 15
 fisiopatogenia 23
 fluxograma 617
 independente da dose (tipo
 B) 5
 na gravidez 463
 no fígado 647
 padrões histopatológicos 665
 Reação alérgica 4
 Reação de hipersensibilidade 771
 Reação doença do soro-like (sími-
 le) 271, 502
 Reação fotoalérgica 90
 Reação idiossincrásica 4
 Reação Jarisch-Herxheimer 773
 Reação ou dermatite granuloma-
 tosa intersticial à droga 317
 Reações adversas aos agentes
 biológicos 425
 Reações anafilactoides 773
 Reações aos hipoglicemiantes
 orais 583
 Reações com o uso de interferon
 438
 Reações cutâneas a antibióticos
 494
 Reações cutâneas à insulina 581
 Reações de hipersensibilidade
 385, 524, 636
 Reações fototóxicas 775
 Reações locais 319
 Reações teciduais esclerodermi-
 formes 310

Reações tegumentares aos agen-
 tes quimioterápicos 369
 Reserpina 564
 Rosuvastatina 571
 Rubor 775

S

Sarcoma de Kaposi 777
 SDRIFE 132
 Seborreia 778
 Sialorreia 778
 Sildenafil 564
 Silicone 541
 Simpatomiméticos 559
 Síndrome autoimune/autoinfla-
 matória induzida por adju-
 vantes 604
 Síndrome da lipodistrofia 455
 Síndrome da resposta inflama-
 tória sistêmica induzida por
 droga 341
 Síndrome de alergia a múltiplas
 drogas 340
 Síndrome de Churg-Strauss 254
 Síndrome de hipersensibilidade
 141, 203, 506
 Síndrome de intolerância a múlti-
 plas drogas 341
 Síndrome de Nicolau 342
 Síndrome de Stevens-Johnson
 141, 145, 465, 507, 672, 778
 Síndrome de Sweet 511
 Síndrome de Sweet-símile 683
 Síndrome do babuíno 132, 465
 Síndrome do homem vermelho
 65
 Síndrome DRESS 203, 465
 Síndrome eritrodérmica 60
 Síndrome inflamatória da recons-
 tituição imune 458
 Sinopse das reações tegumenta-
 res adversas e drogas relacio-
 nadas 725
 Sinvastatina 571
 Siringometaplasia escamosa
 écrina (SMEE) 389
 Solventes 596
 Sotolol 552
 Sulfassalazina 646
 Sulfitos 598
 Sulfonamidas 646
 Superdosagem 6

T

Telmisartana 559
Terazosin 565
Teste cutâneo com drogas 707
Teste de ativação basofílica 720
Teste de contato com drogas 703
Teste de estimulação antigênica celular 721
Testes de proliferação linfocitária 719
Testes laboratoriais 717
Tetraciclina 646
Ticlopidina 567
Timolol 552
Tocainida 548
Torsemida 561
Toxicidade com uso local 320

cumulativa 6

retardada 7

Trandolapril 557

Triantereno 561

Trimetafan 565

Trombocitopenia 106

U

Ulcerações orais 780

Unhas 781

Urticária 68, 273, 501, 676, 781

aguda medicamentosa 40

por droga 465

V

Valsartana 558

Varfarina 568

Vasculite(s) 106, 110, 504, 625, 692, 785

leucocitoclástica de pequenos vasos 693

Vasculites ANCA positivas 141, 254
induzidas por drogas ilícitas 265

Vasodilatadores 562

Verapamil 555

Vesicobolhosa subepidérmica
eosinofílica 691

Vesiculação 786

X

Xerose 340, 787

Xerostomia 788

Este livro vem de encontro a um inevitável cenário da prática clínica médica, o frequente enfrentamento com pacientes que experimentam reações adversas a medicamentos (drogas). A prática de várias especialidades médicas, entre as quais dermatologia, alergologia, pediatria, oncologia, geriatria e medicina intensiva, entre tantas outras, cada dia mais se torna envolta em problemas decorrentes de interações medicamentosas, eventos tegumentares de menor e de maior gravidade, além de manifestações sistêmicas. Esta obra abrange a epidemiologia, a fisiopatogenia, a vasta clínica dermatológica, a abordagem diagnóstica imunoalergológica de uma vasta plêiade de fármacos e substâncias empregadas no exercício da medicina terapêutica e cosmiátrica.

Pensamos em um livro que refletisse nossa experiência e dos nossos colaboradores de anos de prática com este tema, embasados na literatura médica especializada. O objetivo principal desta obra é o reconhecimento precoce dos efeitos adversos dos medicamentos, seu manejo e a minimização dos agravos de saúde aos pacientes. Recentemente, a Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD), que engloba 34 países em diversos continentes, divulgou um relatório demonstrando o aumento dramático no consumo de medicamentos nesses países. Tomando como exemplo os antidepressivos, observou-se que, no ano 2000, 35 a cada 1.000 pessoas os utilizavam e, em 2011, esse número chegou a 56 pessoas a cada 1.000 habitantes. Desse modo, este livro vem para auxiliar médicos e outros profissionais a enfrentar este real problema da prática dos serviços de saúde em suas atividades diárias.

Esperamos que tenham uma leitura profícua e que auxilie na assistência aos seus pacientes.

Paulo Ricardo Criado
Roberta Fachini Jardim Criado

